

**Aus dem medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel  
Klinik für Neurologie  
Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel**

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg in  
Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg  
GmbH, Standort Marburg

**MR-tomographische Echtzeit-Darstellung der  
reduzierten Magenmotilität bei Patienten mit  
idiopathischem Parkinson Syndrom im Vergleich zu  
gesunden Kontrollpersonen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten  
Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität  
Marburg vorgelegt

von  
Katrin J. E. Schmittinger  
aus Lübeck

Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg am 27.01.2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Susanne Knake

1. Koreferent: PD Dr. Patrick Michl

## INHALTSVERZEICHNIS

0. EINLEITUNG .....	5
1. EINFÜHRUNG .....	7
1.1. Das idiopathische Parkinson Syndrom .....	7
1.1.1. Definition .....	7
1.1.2. Klassifikation und Differentialdiagnosen .....	7
1.1.3. Epidemiologie.....	8
1.1.4. Pathogenese .....	8
1.1.5. Ätiologie .....	12
1.1.6. Klinik .....	12
1.1.7. Diagnose.....	17
1.1.8. Therapie .....	20
1.1.9. Prognose.....	23
1.2. Verzögerte Magenentleerung bei Parkinson.....	23
1.2.1. Einführung – Definition und klinische Manifestationen.....	23
1.2.2. Physiologie der Magenentleerung .....	24
1.2.3. Pathophysiologie der Magenentleerung bei Parkinson .....	28
1.2.3.1. Mögliche pathophysiologische Mechanismen .....	28
1.2.3.2. Die Rolle von Dopamin im ENS beim Parkinson-Syndrom .....	31
1.2.3.3. Lewy-Pathologie und das ENS – Beginnt Parkinson im Magen? .....	32
1.2.4. Therapieansätze bei verzögerter Magenentleerung.....	34
1.2.5. Bedeutung der verzögerten Magenentleerung bei Parkinson .....	36
1.3. Diagnostische Methoden zur Messung der Magenentleerung .....	37
1.3.1. Einführung.....	37
1.3.2. Übersicht über die Methoden .....	38
1.4. Die Magnetresonanztomographie .....	42
1.4.1. Allgemeine Einführung .....	42
1.4.2. MRT des Magens .....	43
1.5. Ziel der Arbeit.....	45
2. PROBANDEN UND METHODEN .....	46
2.1. Probanden .....	46
2.1.1. Rekrutierung.....	46
2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien .....	47

2.2. Versuchsdurchführung .....	48
2.2.1. Untersuchungsablauf .....	48
2.2.2. Fragebögen.....	48
2.2.3. Magnetresonanztomographie.....	50
2.2.3.1. Messtechnik .....	50
2.2.3.2. Bildanalyse .....	51
2.3. Studiendesign und Statistische Auswertung.....	55
3. ERGEBNISSE .....	55
3.1. Studienkollektiv .....	55
3.2. MRT – Parameter.....	56
3.3. Korrelationen.....	63
4. DISKUSSION.....	65
5. ZUSAMMENFASSUNG .....	77
5.1. Zusammenfassung.....	77
5.2. Abstract.....	79
6. LITERATUR.....	81
7. ANHANG .....	88
7.1. Fragebögen.....	88
7.2. Abbildungsverzeichnis .....	102
7.2. Abbildungsverzeichnis .....	103
7.4. Publikationen, die aus dieser Arbeit hervorgingen.....	106
7.5. Verzeichnis akademischer Lehrer .....	106
7.6. Danksagung.....	107
7.7. Curriculum vitae .....	108
7.8. Ehrenwörtliche Erklärung .....	109



## 0. EINLEITUNG

**„The bowels, which had been all along torpid, now, in most cases, demand stimulating medicines of very considerable power: the expulsion of the faeces from the rectum sometimes requiring mechanical aid (...) the action of the bowels had been very much retarded. (...) The sleep becomes much disturbed. (...) The urine and faeces are passed involuntarily.“**



**James Parkinson, 1817**

**Abbildung 0.** James Parkinson  
(aus: <http://www.allaboutparkinsons.com/james-parkinson.html>;  
letzter Zugriff: 5.10.09)

Seit der Erstbeschreibung der Parkinson Erkrankung im Jahr 1817 haben neben dem Vorkommen der motorischen Kardinalzeichen Rigor, Tremor, Akinesie und posturale Instabilität die nicht-motorischen Symptome (NMS) an Bedeutung gewonnen. Zu ihnen gehören insbesondere gastrointestinale (GI), kardiovaskuläre und urogenitale Störungen. Das wissenschaftliche Interesse an Ihnen hat in den letzten Jahre zugenommen, da es zunehmend Hinweise darauf gibt, dass sie als frühe Zeichen den motorischen Symptomen vorausgehen können und ihnen damit eine Bedeutung in der Frühdiagnostik und -therapie zukommt [Tolosa et al., 2009].

Die GI-Symptome sind eine Gruppe der NMS. Eines dieser Symptome stellt die verzögerte Magenentleerung dar, die Gegenstand der vorliegenden Studie ist. Sie tritt bei Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS) sowohl häufig als auch in frühen Stadien auf [Goetze et al., 2006; Hardoff et al., 2001]. Ergebnisse neuropathologischer Studien zeigen ein entsprechendes Korrelat auf zellulärer Ebene – einen Zellverlust und die für Parkinson charakteristische Lewy-Körper-Pathologie in den entsprechenden Arealen: Der dorsale Vagus Kern des Vagusnervs, der die Magenfunktionen über enge Verbindungen zum Nervensystem des Magens (enterisches Nervensystem, ENS) steuert und das ENS selber sind involviert. Die Beteiligung dieser Strukturen findet sich bereits in frühen Krankheitsstadien [Braak et al., 2003].

Eine verzögerte Magenentleerung ist bei IPS insbesondere in zweierlei Hinsicht relevant: Zum einen wurde in der „dual-hit Hypothese“ postuliert, dass Parkinson möglicherweise in der Peripherie gelegen im Magen beginne [Hawkes et al., 2007].

Zum anderen kann eine verzögerte Magenentleerung zu einer ungleichmäßigen L-Dopa Resorption führen und damit eine mögliche Ursache für die unter L-Dopa-Therapie auftretenden Wirkschwankungen darstellen.

Es ist folglich von Interesse die Physiologie der Magenentleerung bei Parkinson besser zu verstehen. Die MRT ist eine neue Methode zur Erfassung der Magenfunktionen, die im Vergleich zu anderen Methoden wie der Szintigrafie oder dem Octanoat-Atemtest (OAT) zahlreiche Vorteile aufweist. Sie wurde bereits erfolgreich in anderen medizinischen Bereichen angewandt, bei Parkinson wurde sie bisher noch nicht eingesetzt. In dieser Studie soll evaluiert werden, ob die Echtzeit-MRT eine geeignete Methode zur Untersuchung der Magenmotilität bei IPS- Patienten darstellt.

In der Einführung wird zunächst das idiopathische Parkinsonsyndrom unter besonderer Berücksichtigung der NMS und GI-Symptome dargestellt. Anschließend wird speziell auf die verzögerte Magenentleerung bei Parkinson eingegangen. Hier wird die anatomisch-physiologische Grundlage der Magenentleerung beschrieben und auf dieser Basis mögliche pathophysiologische Ursachen für die eingeschränkte Magenfunktion diskutiert. Schließlich werden die derzeit verfügbaren diagnostischen Möglichkeiten zur Erfassung der Magenfunktionen erläutert und die MRT des Magens ausführlich dargestellt. Im Anschluss folgt die Darlegung der Methodik und der Ergebnisse und abschließend die Diskussion.

## 1. EINFÜHRUNG

### 1.1. Das idiopathische Parkinson Syndrom

#### 1.1.1. Definition

Das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS, Synonym: Morbus Parkinson) ist der Gruppe der Parkinson Syndrome zuzuordnen.

Der Begriff Parkinson Syndrom umfasst verschiedene Krankheitsbilder, die durch das Vorliegen von Hypokinese in Kombination mit mindestens einem der Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität definiert sind. Je nach Entität sind diese Symptome unterschiedlich prädominant und mit anderen Begleitsymptomen vergesellschaftet.

Das Parkinson Syndrom wurde erstmals 1817 durch den englischen Arzt James Parkinson in seiner Monografie „An Essay on the Shaking Palsy“ („Eine Abhandlung über die Schüttellähmung“) beschrieben.

#### 1.1.2 Klassifikation und Differentialdiagnosen

In Abgrenzung zum IPS kommen folgende Formen der Parkinson Syndrome als Differentialdiagnosen in Betracht:

- hereditäre Parkinsonsyndrome
- symptomatische = sekundäre Parkinsonsyndrome
- Parkinsonsyndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen = atypische Parkinsonsyndrome
- 

*Hereditäre Parkinson Syndrome* machen etwa 5% der Fälle aus. Die *symptomatischen Parkinson Syndrome* treten sekundär auf, beispielsweise nach Traumen, medikamenteninduziert (z.B. Neuroleptika), bei Hirntumoren, bei Stoffwechselerkrankungen (Morbus Wilson u.a.), postenzephalitisch, sehr selten auch bei CO- oder Mangan-Intoxikation etc. Im Rahmen der folgenden neurodegenerativen Erkrankungen ist ebenfalls ein Parkinson-Syndrom zu beobachten: Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystem-Atrophie (MSA), Kortikobasale Degeneration (CBD) und die Demenz mit Lewy-Körpern (DLB). Diese werden auch als *atypische Parkinson Syndrome* bezeichnet.

Bei Parkinson-Symptomatik kommen neben der genannten Gruppe der Parkinson-Syndrome folgende Differentialdiagnosen in Frage:

- Essenzieller Tremor
- Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE)
- Normaldruckhydrozephalus (NPH)
- spinocerebelläre Ataxien (SCA), insbesondere die Machado-Joseph-Erkrankung

Das primäre *idiopathische Parkinsonsyndrom (M. Parkinson)* stellt in der Gruppe der Parkinson Syndrome mit 80-90% die häufigste Form dar. Es tritt sporadisch auf und seine Genese ist bisher noch nicht vollständig geklärt.

[Jost et al. 2008; Gasser, Schulz 2007; AWMF Leitlinien]

### **1.1.3. Epidemiologie**

Die Prävalenz des IPS in der Gesamtbevölkerung wird derzeit mit 0,1-0,2% angegeben. Bei Personen älter als 65 Jahre liegt sie bei 0,5-1%. Die Inzidenz beträgt ca. 20/100.000 pro Jahr. Für Prävalenz und Inzidenz gilt, dass beide mit steigendem Alter zunehmen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt beim IPS zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahr. Nur etwa 10 % der Patienten sind jünger als 40 Jahre. Ein Erkrankungsbeginn vor dem 30. Lebensjahr ist sehr selten [Gleixner et al., 2006/2007; Masuhr, Neumann 2007; Gasser, Schulz 2007].

### **1.1.4. Pathogenese**

Das idiopathische Parkinson Syndrom ist charakterisiert durch eine fortschreitende Degeneration monoaminerger, insbesondere dopaminerger, Neurone vor allem in der Substantia nigra pars compacta (SNpc).

Die dopaminergen Neurone projizieren ins Striatum, wo als Folge der Degeneration ein Dopaminmangel entsteht. Es müssen mindestens 50-70% der melaninhaltigen Ganglienzellen in der SNpc zugrunde gegangen sein, ehe es zu einer klinischen Symptomatik kommt. Der Rigor entsteht durch fehlende Hemmung der SNpc auf das Striatum, welches wiederum normalerweise das Pallidum hemmt. Es kommt zu gesteigerter alpha-Motoneuronaktivität, also erhöhtem Tonus, für Beuge- und Streckmuskulatur. Durch den Ausfall hemmender nigrostrialer Efferenzen auf die spinalen Neurone, die in Ruhe rhythmisch entladen, entsteht der Tremor. Die Hypokinese wird durch fehlende hemmende Efferenzen der SNpc zu den Renshaw-Zellen erklärt. Diese hemmen normalerweise die alpha-Motoneurone und sind nun aktiv, was den Start der Willkürmotorik erschwert. Acetylcholin wirkt im Striatum

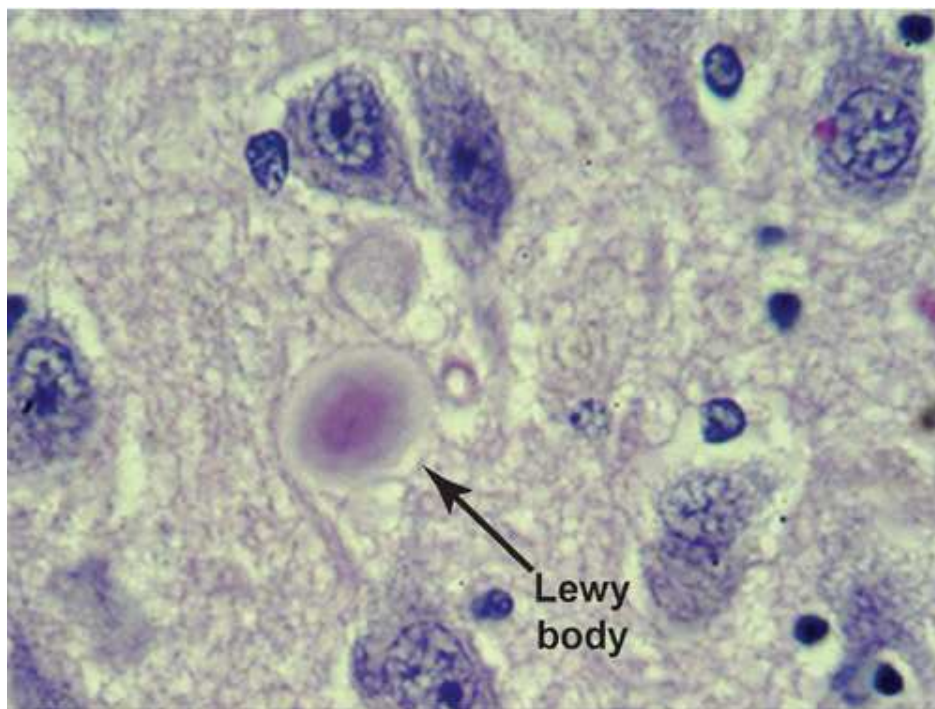
antagonistisch zu Dopamin, zu dem es normalerweise im Gleichgewicht steht. Hieraus leitet sich der Erfolg der Therapie mit Anticholinergika ab.

Das klassische pathogenetische Konzept, dass den Untergang dopaminerger Neurone der SNpc in den Mittelpunkt stellt, wurde in den letzten Jahrzehnten erweitert:

Länger schon ist bekannt, dass neben der SNpc weitere Teile des Nervensystems in den Krankheitsprozess involviert sind. Hierzu gehören der Kortex, der Nucleus basalis Meynert, periphere parasympathische und sympathische Ganglien, der Hirnstamm, der Locus coeruleus und das ENS. Weiterhin wurde durch Braak und Kollegen demonstriert, dass sich der pathologische Prozess in den betroffenen Abschnitten nach einem bestimmten zeitlichen Muster ausbreitet [Braak et al., 2004]. Hierbei ist von besonderer Bedeutung, dass im Krankheitsverlauf zunächst diejenigen Abschnitte pathologische Veränderungen zeigen, deren Befall zu nicht-motorischen Krankheitsmanifestationen wie Riechstörungen und autonomen Dysfunktionen führen kann. Erst im späteren Krankheitsverlauf wird die SNpc involviert, was dann zum Auftreten der typischen motorischen Symptome führt [Gasser, Schulz 2007]. Auf die neuropathologische Einteilung nach Braak wird im Folgenden ausführlich eingegangen.

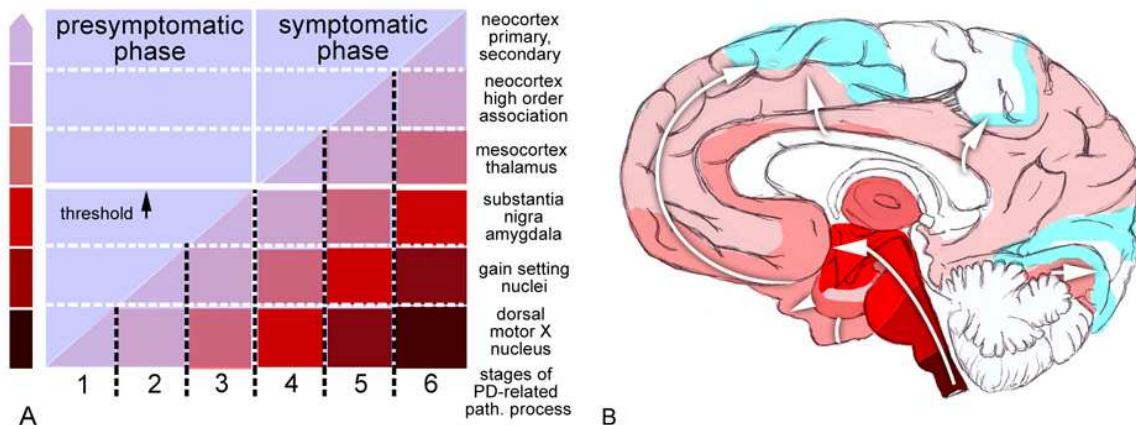
### **Die neuropathologische Grundlage: Stadieneinteilung nach Braak**

Das pathologische Korrelat auf zellulärer Ebene besteht aus der intraneuronalen Formation von eosinophilen Einschlusskörperchen, die hauptsächlich aus Ansammlungen von aggregiertem alpha-synuclein bestehen [Wakabayashi et al. 1992]. Sie erscheinen als Lewy Neuriten (LN) oder punktförmig strukturiert im Zellkörper von beteiligten Neuronen als Lewy bodies (LBs) (siehe Abb. 1) [Braak et al. 2004]. Die pathogenetischen Mechanismen, die zur abnormen Aggregation von alpha-Synukleinfilamenten führen, sind bisher weitgehend unbekannt. Diskutiert werden ein abnormer intrazellulärer Proteintransport, eine Störung des axonalen Flusses und die Filamentaggregation begünstigende Faktoren wie beispielsweise oxidativer Stress [Tolnay et al., 2000]. Von den vielen verschiedenen Nervenzelltypen neigen nur einige dazu die abnormen Proteinfaltungen auszubilden. Diese sind Projektions-Neurone mit im Vergleich zum Zellkörper disproportional langen und dünnen Axonen und ohne oder mit nur gering ausgebildeter Myelinschicht [Braak et al. 2004].



**Abbildung 1.** Lewy body. Mikroskopische Aufnahme von Hirnzellen, die einen Lewy body (Pfeil) beinhalten. Aus: [http://www.genome.gov/Images/press\\_photos/lowres/10004-72.jpg](http://www.genome.gov/Images/press_photos/lowres/10004-72.jpg). Letzter Zugriff: 07.10.09

Diese durch ihre Anfälligkeit LBs oder LNs auszubilden gekennzeichneten Neurone kommen in peripheren, enteralen und zentralen Anteilen des Nervensystems vor [Braak et al. 2007]. LBs und LNs bei Parkinson können von Einschlusskörperchen, die bei anderen Synucleinopathien wie der multiplen Systematrophie (MSA) auftreten, differenziert werden und gelten nicht als normale Alterserscheinungen [Braak et al. 2004, 2003; Thal et al. 2004]. Diese Sachverhalte ermöglichen die Betrachtung der LBs und LNs als pathognomisches neuropathologisches Korrelat für Parkinson. Auf diesen Annahmen basierend lässt sich anhand des Verteilungsmusters der LBs und LNs die Ausbreitung der Krankheit in den einzelnen Abschnitten des Gehirns nachvollziehen. Braak und Kollegen haben entsprechend eine neuropathologische Stadieneinteilung für Parkinson entwickelt (siehe Abb. 2) [Braak et al. 2003].



**Abbildung 2.** a, b Aszendierender degenerativer Prozess beim IPS. Präsymptomatische und symptomatische Phase. a Die präsymptomatische Phase ist gekennzeichnet durch das Vorkommen von LBs und LNs in den Gehirnen asymptomatischer Personen. In der symptomatischen Phase ist die individuelle neuropathologische Schwelle (Pfeil, engl. threshold) überschritten. Die zunehmende Intensität der farbigen Areale unterhalb der Diagonale zeigt den wachsenden Schweregrad der Pathologie in den vulnerablen Gehirnregionen an. b Auf dieser Abbildung ist der aszendierende pathologische Prozess (weiße Pfeile) veranschaulicht. Die Intensität der farbigen Areale entspricht derjenigen in a. Reproduziert nach Braak et al., 2004. (aus: <http://img.medscape.com/pi/emed/ckb/neurology/1134815-1149724-1151267-1599912.jpg>. Letzter Zugriff: 12.12.2009)

Die Einteilung umfasst sechs Stadien, wobei die ersten 3 die präsymptomatische Phase und die Stadien 4-6 die symptomatische Phase darstellen. Interessant ist in diesem Zusammenhang die initiale Beteiligung des dorsalen Vaguskerne. Ebenfalls zu Beginn der Erkrankung betroffen sind olfaktorische Strukturen. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass der cerebrale Kortex involviert ist, ohne dass Läsionen im Hirnstamm vorhanden sind. Dies deutet auf die Möglichkeit hin, dass der Krankheitsprozess peripher beginnt und anschließend in die zentralen Areale fortschreitet. In Stadium 1 und 2 ist die SNpc noch nicht betroffen, entsprechend treten die klassischen motorischen Symptome der Erkrankung in diesen Stadien noch nicht auf. Stattdessen sind Beeinträchtigungen des Riechvermögens sowie autonome Dysfunktionen durch Befall des Vaguskerne mögliche Marker dieser frühen Phasen. In Stadium 3 oder 4 ist auch die SNpc involviert, hier findet vermutlich der Übergang in die symptomatische, also klinisch manifeste oder motorische Parkinson-Phase statt. Für die beiden Phasen werden, die Art der Symptome berücksichtigend, auch die Begriffe „prämotorische“ bzw. „motorische“ Phase verwandt.

Die intraneuronalen Läsionen scheinen sich sehr langsam auszubreiten und bieten gleichzeitig eine minimale interindividuelle Abweichung von der vorhersagbaren topographischen Verteilung [Hawkes et al. 2007]. Genaue Daten über die Dauer der

einzelnen Phasen existieren bisher nicht, so wird eine mögliche Zeitspanne der präsymptomatischen Phase von 5-20 Jahren angegeben [Marek et al. 2009].

Das Wissen um diese Phasen ist im Rahmen dieser Arbeit relevant, da es sich bei der verzögerten Magenentleerung um ein nicht-motorisches und möglicherweise prämotorisches Symptom handelt [Gleixner et al. 2006/2007; Gasser, Schulz 2007].

#### **1.1.5. Ätiologie**

Die Ursache für die Neurodegeneration beim IPS ist bisher unbekannt. Es wird ein Zusammenwirken verschiedener Faktoren wie genetische Prädisposition, Umwelteinflüsse, Risikofaktoren wie Pestizid-Exposition oder protektiven Faktoren wie Nikotinkonsum diskutiert. Die hereditären Formen werden durch die Mutation bestimmter Gene verursacht, deren Identifizierung in den letzten Jahren zu neuen Erkenntnissen hinsichtlich der zugrundeliegenden Pathomechanismen geführt hat. Interessant ist hierbei, dass unter anderem Mutationen im Gen für alpha-Synuclein entdeckt wurden. Insgesamt deuten die bisher identifizierten Mutationen bei familiären Parkinsonsyndromen auf einige pathogenetische Prozesse hin, die auch beim IPS von Bedeutung sein könnten [Cookson et al. 2005]. Der Nachweis von alpha-Synuclein als wesentlichem Bestandteil von LBs und LNs auch bei sporadischen Parkinson-Erkrankungen legt die Vermutung nah, dass dieses Protein eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Parkinson spielt. Eine Überladung der Zelle mit diesem Protein scheint eine Zellschädigung zur Folge zu haben. Die Frage, was genau letztlich zum neuronalen Zelltod führt, ist jedoch bisher ungelöst [Gasser, Schulz 2007; Tolnay et al. 2000].

Neueste Hypothesen zur Entstehung des IPS postulieren die Möglichkeit, dass ein neurotropes Pathogen über Nase und Magen in den Körper gelangt, dort auf neuronalem Weg die entsprechend bei Parkinson affizierten Regionen erreicht und den Krankheitsprozess initiiert [Hawkes et al. 2007; Braak et al. 2003].

#### **1.1.6. Klinik**

Der Pathogenese entsprechend lässt sich eine Unterteilung in motorische und nicht-motorische Symptomatik machen.

Erkenntnisse der letzten Jahre weisen darauf hin, dass die motorischen Symptome ein Phänomen der späten Phase der Erkrankung sind, denen das Auftreten von nicht-motorischen Beeinträchtigungen vorausgeht. Sie treten erst auf, wenn 40-60% der dopaminergen Neurone degeneriert sind [Marek et al. 2009].



Die klassischen *motorischen Kardinalsymptome*, die jedoch nicht alle zusammen obligat in jedem Fall auftreten müssen, sind Rigor, Tremor, Akinese und posturale Instabilität. In 70% der Fälle beginnen die Symptome einseitig. Es lassen sich je nach Prädominanz der einzelnen Komponenten folgende drei Verlaufstypen unterscheiden:

- Akinetisch-rigider Verlaufstyp
- Tremordominanter Verlaufstyp
- Äquivalenztyp

Bei letzterem Verlaufstyp sind alle Symptome ähnlich stark ausgeprägt.

Der Rigor ist durch eine Zunahme des Muskeltonus charakterisiert und zeigt sich klinisch beispielsweise durch das Zahnradphänomen, welches durch ruckartiges Nachgeben des Muskelwiderstands zustande kommt. Der Patient empfindet ihn als Steifigkeit oder Muskelschmerz. Der Tremor ist rhythmisch, grobschlägig, mit einer Frequenz von 4-7/Sekunde, distal betont, klassischerweise vor allem in Ruhe vorhanden und wird durch Intentionsbewegungen im Gegensatz zum essentiellen Tremor eher vermindert. Die Akinese bzw. Hypokinese drückt sich in allgemeiner Verlangsamung aller Bewegungen aus. Es kommt zu Starthemmung, fehlender Mitbewegung der Arme beim Gehen sowie kleinschrittigem, schlurfenden Gang. Häufig ist auch das Auftreten einer Haltungsinstabilität durch Störung des posturalen Reflexes.

Weitere Symptome sind Hypomimie, die sich durch das typische „Maskengesicht“ zeigt, Mikrographie und Mikrophonie.

Im Folgenden sind die *nicht-motorischen Symptome* dargestellt. Die autonomen und insbesondere die gastrointestinalen Dysfunktionen werden unter Berücksichtigung der Fragestellung dieser Arbeit besonders hervorgehoben.

Schon James Parkinson hat 1817 im Rahmen der Erstbeschreibung der Erkrankung das Vorkommen nicht-motorischer Symptome (NMS) wie Obstipation, Schlafstörungen oder urogenitale Dysfunktionen beschrieben [Parkinson, 1817]. Die Symptome sind bei Parkinson häufig und beeinträchtigend und können auch in frühen Phasen vor den typischen motorischen Symptomen auftreten. Vor diesem Hintergrund hat das wissenschaftliche Interesse an diesen NMS in den letzten Jahren zugenommen.

Zu den NMS gehören sensorische Beeinträchtigungen wie gestörtes Riechvermögen und Störungen der Farbwahrnehmung. Häufig beschrieben wird auch das Vorkommen psychischer Störungen, insbesondere von Depression, kognitiver Defizite und Demenz. Tritt die Demenz allerdings vor oder innerhalb von 12 Monaten nach Parkinson-

Symptomatik auf, spricht man von einer Demenz mit Lewy-Körpern. Die im Rahmen von Parkinson auftretenden Schlafstörungen sind eine weitere viel untersuchte Symptomgruppe. Hierzu gehören vor allem eine erhöhte Tagesschläfrigkeit (excessive daytime sleepiness, EDS) sowie die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (rapid eye movement sleep behaviour disorder, RBD). Autonome Funktionsstörungen gelten als häufigste Symptome beim IPS. Allerdings sprechen schwere autonome Störungen zu Beginn oder in einem frühen Erkrankungsstadium gegen ein IPS und für das Vorliegen einer MSA. Die Prävalenz beim IPS wird je nach Studie und Methode mit 14-80% angegeben. Im Vordergrund stehen kardiovaskuläre, gastrointestinale und urogenitale autonome Dysregulationen. [Jost et al. 2003]. Angaben zu ihrer Häufigkeit variieren je nach Studie: In Untersuchungen von Verbaan und Magerkurth und Kollegen war das häufigste NMS die urogenitale Dysfunktion, während in Studien von Pfeiffer und Siddiqui und Kollegen die gastrointestinalen Störungen am meisten auftraten [Verbaan et al. 2007; Magerkurth et al. 2005; Pfeiffer et al. 2003; Siddiqui et al. 2002]. Sie treten bei der Mehrzahl der Parkinson- Patienten auf, über die genaue Prävalenz herrscht jedoch Unklarheit. In der Literatur findet man je nach Symptom Angaben zwischen 20% und 80% [Jost et al. 1997; Edwards et al. 1991]. Zu den klassischen gastrointestinalen Symptomen gehören in absteigender Häufigkeit erhöhter Speichelfluss, anorektale Dysfunktion, Dysphagie, Obstipation sowie durch Gastroparese hervorgerufene Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen. [Pfeiffer et al. 2003; Edwards et al. 1991]. Auch hier variieren jedoch die Angaben zur Häufigkeit, in Untersuchungen von Siddiqui und Kollegen fand sich Übelkeit häufiger als Obstipation [Siddiqui et al. 2002]. Auf die Gastroparese wird in Abschnitt 1.3. ausführlich eingegangen. Weiterhin umfassen die autonomen Symptome orthostatische Hypotonie, Blasenfunktionsstörungen, insbesondere Detrusorhyperaktivität, erektile Dysfunktion, Temperaturregulationsstörungen sowie Seborrhoe [Jost et al. 1997; Edwards et al. 1992; Braak et al. 2007].

Studien zeigen, dass autonome Dysfunktionen bei Parkinson-Patienten häufiger und in schlimmerer Ausprägung auftreten als bei altersgleichen Kontrollpersonen [Siddiqui et al. 2002; Magerkurth et al. 2005]. Ihre Intensität nimmt mit zunehmender Krankheitsschwere sowie unter Dopamin - Ersatztherapie zu [Verbaan et al. 2007].

Weiterhin wurde gezeigt, dass die Beeinträchtigung durch autonome Symptome nicht auf späte Krankheitsstadien beschränkt ist [Magerkurth et al. 2005], sondern es zunehmend Hinweise darauf gibt, dass sie wie auch andere NMS häufig vor den klassischen motorischen Zeichen von Parkinson auftreten, in der sogenannten

„prämotorischen Phase“. Über die genaue Prävalenz und den zeitlichen Verlauf des Auftretens von NMS in dieser Phase herrscht hingegen bisher Unklarheit. Die größte Evidenz für das prämotorische Auftreten der Symptome gibt es bisher für RBD und olfaktorische Störungen, zunehmend aber auch für Depression, Obstipation sowie urogenitale Dysfunktion. Innerhalb der Gruppe der gastrointestinalen Dysfunktionen ist die Obstipation das in diesem Zusammenhang am detailliertesten untersuchte Symptom [Tolosa et al. 2009]. In einer prospektiv durchgeführten Kohortenstudie wurde eine positive Korrelation zwischen einer verringerten Stuhlfrequenz und dem zukünftigen Auftreten von Parkinson gezeigt. Schlussendlich könnten Obstipation und defäkatorische Dysfunktion den motorischen Symptomen von Parkinson 10 Jahre vorausgehen [Abbott et al. 2001; Korcyn et al. 1990]. Auch auf eine verzögerte Magenentleerung zurückzuführende Probleme scheinen in einigen Fällen den motorischen Symptomen voraus zu gehen [Tolosa et al. 2009; Djaldetti et al. 1996]. Weitere ausführliche Untersuchungen zum prämotorischen und prädiktiven Charakter gastrointestinaler Symptome wurden bisher noch kaum durchgeführt. Vor diesem Hintergrund sind auch Untersuchungen der veränderten Magenmotilität von Bedeutung.

Folgt man den Ausführungen von Braak und Kollegen, sollten initial vor allem gastrointestinale Beschwerden und Riechstörungen und anschließend Depression und Schlafstörungen auftreten [Braak et al. 2004]. Die mögliche anatomische Basis für das Auftreten dieser Symptome in entsprechendem zeitlichen Verlauf konnte durch vorangegangene neuropathologische Studien durch Braak und Kollegen gezeigt werden (siehe 1.1.4.). Tabelle 1 gibt Aufschluss darüber, in welcher Reihenfolge die NMS korrelierend zu den Braak-Stadien auftreten.

Interessant ist, dass ein Missverhältnis zwischen der Symptompräsentation und der neuropathologischen Progression festzustellen ist: Nach den Ausführungen von Braak und Kollegen, die die Involvierung des Hirnstamms, olfaktorischer und peripherer autonomer Strukturen, darunter des ENS in der prämotorischen Phase propagieren, sollte man erwarten, dass die meisten Patienten unter NMS leiden, bevor sie die klassischen motorischen Symptome entwickeln. Es wurde aber gezeigt, dass dies in vielen Fällen nicht zutrifft [Tolosa et al. 2009].

Genaue Untersuchungen darüber, wie häufig NMS den klassischen Symptomen von Parkinson vorausgehen, in welcher Reihenfolge sie dies tun und wie sie sich über die Zeit entwickeln, sind ausstehend. Offensichtlich ist jedoch, dass sie in vielerlei Hinsicht von diagnostischer und therapeutischer Bedeutung sind [Kaufmann et al. 2004; Tolosa et al. 2009].

<b>Nicht-motorische Symptome</b>	<b>Angenommene entsprechend beeinträchtigte Strukturen</b>	<b>Nicht-motorische Symptome mit dokumentiertem Auftreten in der prämotorischen Phase</b>	<b>Korrelierendes Braak-Stadium</b>
Olfaktorische Dysfunktionen: Hyposmie	Bulbus olfactorius, Nucleus olfactorius anterior, Amygdala	Hyposmia	1 Bulbus olfactorius, Nucleus olfactorius anterior
Autonome Symptome  Gastrointestinale Störungen: Gastroparese, Obstipation  Urogenitale Dysfunktionen  Sexuelle Dysfunktionen  Kardiovaskuläre Dysfunktionen: orthostatische Hypotension	Amygdala, dorsaler Vagus Kern, intermediolaterale Zone des Rückenmarks, sympathische Ganglien, enterische und abdominopelvische autonome Plexus	Obstipation, urogenitale Dysfunktion; Gastroparese?	1 Dorsaler Vagus Kern (sympathische Ganglien; enterische und abdominopelvische autonome Plexus?)
Affektive Störungen: Depression, Ängstlichkeit	Locus coeruleus, Raphe Kerne, Amygdala, mesolimbischer und mesokortikaler Kortex	Depression, Ängstlichkeit	2-3 Locus coeruleus; Raphe Kerne
Schlafstörungen: RBD, EDS	Nucleus subcoeruleus, pedunculo pontine Kerne, Thalamus, Hypothalamus	REM, EDS	2 Nucleus subcoeruleus; pedunculo pontine Kerne
Andere nicht-motorische Symptome: Schmerz, Fatigue, beeinträchtigtes Farbsehen, Restless leg syndrom	Unklar	Unbekannt	Unklar
Halluzinationen, Psychose	Amygdala, limbischer Kortex	?	4-5
Kognitive Dysfunktion, Demenz	Frontaler und ventraler temporaler Lappen, Neokortex, Hippocampus, Amygdala, Nucleus basalis Meynert, Locus caeruleus	?	5-6

**Tabelle 1.** Die Tabelle zeigt, welche Symptome auf den Befall welcher Strukturen zurückzuführen sind (zweite Spalte), inwieweit der Befall dieser Strukturen von Braak und Kollegen nachgewiesen wurde (vierte Spalte) und für welche Symptome es bereits Evidenz für ihr Vorkommen in der prämotorischen Phase gibt (dritte Spalte). nach Tolosa et al. 2009 und Przuntek et al. 2004

### 1.1.7. Diagnose

In Anbetracht zunehmender Evidenz für die Existenz einer prämotorischen Phase bei Parkinson müssen die klassischen Diagnosekonzepte neu überdacht werden. Diese berücksichtigen insbesondere die motorische Komponente der Erkrankung und es stellt sich die Frage, wie nicht-motorische Symptome in die bisher gültigen diagnostischen Kriterien integriert werden können [Marek et al. 2009].

In diesem Abschnitt wird zunächst das klassische Diagnosekonzept für Parkinson dargestellt. Im Anschluss folgen Ausführungen über den Zeitpunkt der Diagnosestellung und die Möglichkeiten und die Bedeutung einer Frühdiagnose.

Das Parkinson-Syndrom ist weitestgehend eine klinische Diagnose. In den meisten Fällen ist die Anamnese, der klinische Befund und der Krankheitsverlauf zur Diagnosestellung ausreichend. Wenn auf diesen Grundlagen basierend die Diagnose dennoch unklar ist, erlaubt eine Vielzahl diagnostischer Möglichkeiten die Sicherung bzw. den Ausschluss der Erkrankung.

Die Diagnosefindung des IPS erfolgt heute zumeist nach den Kriterien der British Brain Bank in drei Schritten [Hughes et al. 1992]:

Zunächst findet die Diagnose eines Parkinson Syndroms statt, das durch das Auftreten von Bradykinese und mindestens einem weiteren der Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor oder posturale Haltungsinstabilität definiert ist. Anschließend wird das Vorliegen möglicher Ausschlusskriterien untersucht, die auf andere Parkinson Syndrome schließen lassen. Zu diesen gehören unter anderem posturale Instabilität innerhalb der ersten drei Jahre, Demenz vor oder während der Diagnosestellung und supranukleäre Blickparese. Im dritten Schritt wird auf unterstützende Kriterien für das Vorliegen eines IPS geprüft. Die Diagnose eines IPS gilt als wahrscheinlich, wenn keine Ausschlusskriterien vorliegen, ein Ansprechen auf L-Dopa oder Dopaminagonisten nachweisbar ist und der Krankheitsbeginn einseitig war oder eine Asymmetrie im Krankheitsverlauf persistiert. Nach wie vor gelten motorische Symptome als diagnose-bestimmende Symptome, während die NMS bei der Diagnosefindung bisher eher einen unterstützenden Charakter haben. [Jost et al. 2008, AWMF Leitlinien]

Um die Ausprägung und den Verlauf der Erkrankung beurteilen zu können, gibt es verschiedene Skalen wie beispielsweise die Hoehn und Yahr – Skala. Im Abschnitt 2.2.2. wird ausführlich auf diese Fragebögen eingegangen. Der L-Dopa-Test wird durchgeführt um das Ansprechen der motorischen Symptome auf L-Dopa zu testen,

was als Diagnosekriterium gilt. Bildgebende Verfahren wie die craniale Computer- und Magnetresonanztomographie (cCT bzw. cMRT) zeigen in 50 bis 60 % der Fälle Zeichen einer Hirnatrophie, die aber eher auf Alterungsprozesse und Begleiterkrankungen zurückzuführen sind. Neue MR-Techniken ermöglichen die Darstellung der Degeneration der SNpc, weisen aber noch nicht die Sensitivität der Positronenemissionstomographie (PET) auf [Pirker et al. 2004]. Diese Methoden dienen daher weiterhin vornehmlich der Ausschlussdiagnose anderer Erkrankungen. So sollte jeder Patient zumindest eine cCT oder cMRT zum Ausschluss einer vaskulären Enzephalopathie, eines Normaldruckhydrozephalus oder einer raumfordernden Läsion erhalten. Bei Patienten mit einem IPS, das gut auf dopaminerge Therapie anspricht, sind darüber hinaus keine weiteren apparativen Untersuchungen notwendig.

Mit den nuklearmedizinischen Verfahren Single-Photon-Emissionscomputertomographie [SPECT] und PET ist es möglich das prä- und postsynaptische dopaminerge System der nigrostriatalen Neurone darzustellen. So erlauben sie eine zuverlässige Dokumentation der dopaminergen Degeneration [Pirker et al. 2004; Jost et al. 2008] mit Beurteilung des Ausmaßes des Zellverlustes in der SNpc. Bei entsprechenden Indikationen finden SPECT Untersuchungen heutzutage in der klinischen Routine statt. Sie sind hilfreich zur Diagnosestellung in frühen und klinisch uncharakteristischen Krankheitsstadien sowie zur Dokumentation des Fortschreitens der Krankheit. Außerdem können Hinweise zur Abgrenzung zwischen den verschiedenen Parkinson Syndromen gegeben werden. Hingegen dienen PET-Untersuchungen aktuell hauptsächlich wissenschaftlichen Fragestellungen [Jost et al. 2008]. Die SPECT- Untersuchung kann eine prämotorische Diagnose der Parkinson-Erkrankung ermöglichen, da sie den Beginn der dopaminergen Degeneration vor Auftreten der motorischen Symptomatik erfassen kann [Pirker et al. 2004; Wolters et al. 2009].

Der transkranielle Ultraschall zeigt beim IPS in Abgrenzung zu nicht idiopathischen Parkinson-Syndromen eine Hyperechogenität der SNpc. Untersuchungen zeigten außerdem bereits eine Hyperechogenität der SN bei Patienten in frühen Parkinson-Stadien im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, was auf das Potential dieser Methode zur Anwendung in der prämotorischen Krankheitsphase hindeutet. Allerdings ist der transkranielle Ultraschall nicht einfach durchzuführen und erfordert die Anwendung durch einen erfahrenen Untersucher [Marek et al. 2009; Gasser, Schulz 2007]

Eine genetische Diagnostik wird aufgrund der Rarität monogener Parkinsonsyndrome nicht routinemäßig durchgeführt [Jost et al. 2008]. Sie kann beispielsweise beim

familiären Parkinson-Syndrom oder bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn sinnvoll sein [Gasser, Schulz 2007].

### **Diagnose im prämotorischen Stadium – Möglichkeiten und Bedeutung**

Die Diagnosestellung des Parkinsonsyndroms findet meist erst dann statt, wenn sich die Erkrankung durch motorische Symptome bemerkbar macht. Der Patient befindet sich zu diesem Zeitpunkt nach den Braak-Kriterien bereits in Stadium 3 der Erkrankung, also in einem mittleren Krankheitsstadium [Braak et al. 2003; Jost et al. 2008]. Zu diesem Zeitpunkt sind die dopaminergen Neurone bereits um 40-60% degeneriert [Marek et al. 2009]. Die Neurodegeneration beginnt demnach lange bevor die ersten motorischen Symptome auftreten und es wird angenommen, dass sie sich in diesem prämotorischen Stadium durch die beschriebenen nicht-motorischen Dysfunktionen ausdrücken kann.

Der ideale Zeitpunkt der Diagnosestellung wäre nicht die motorische, sondern die prämotorische Phase [Jost et al. 2008]. Eine Frühdiagnose ermöglicht die Erweiterung der Erkenntnisse zur Pathophysiologie und die Etablierung neuer Therapieansätze. Nur in der frühen Phase der Erkrankung könnte eine krankheitsmodifizierende oder neuroprotektive Therapie ansetzen [Jost et al. 2008; Wolters et al. 2000]. Die Diagnose sollte entsprechend stattfinden, wenn die SNpc noch nicht betroffen und die Nervendegeneration noch nicht weit fortgeschritten ist.

Eine frühe Diagnose ist zum einen durch die Erfassung einzelner nicht-motorischer Symptome als frühe diagnostische Marker möglich. Für ihre Untersuchung stehen verschiedene diagnostische Verfahren zur Verfügung. So können psychiatrische Symptome, Schlafstörungen und andere nicht-motorische Funktionsstörungen erfasst werden: Eine Hyposmie wird beispielsweise durch eine Riechtestung mit sogenannten „Sniffing-Sticks“ festgestellt. Auch die Erfassung einer verzögerten Magenentleerung als nicht-motorisches und frühes Symptom ist in diesem Zusammenhang von Bedeutung. Diagnostische Möglichkeiten zu diesem Zweck sind in Abschnitt 1.3. dargestellt. Auf die anderen Methoden zur Darstellung der einzelnen nicht-motorischen Symptome soll im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

Weiterhin bieten unter anderem sowohl das SPECT als auch der transkranielle Ultraschall die Möglichkeit einer Diagnose in frühen, prämotorischen Krankheitsstadien. Bildgebende Methoden zur Untersuchung nicht-motorischer früher Parkinson-assoziiierter Manifestationen werden derzeit entwickelt. Hierbei werden Transmitter wie Norepinephrin (Herz) oder Serotonin (Depression) dargestellt. Die

Etablierung dieser Methoden bietet eine weitere Möglichkeit der frühen Diagnose [Marek et al. 2009].

Zentrale Schwierigkeiten einer frühen Diagnose liegen darin, dass bisher unklar ist, wie lange die prämotorische Phase dauert. Angaben zur Dauer liegen zwischen 5 und 20 Jahren und es stellt sich die zentrale Frage, wann Parkinson überhaupt beginnt und mit welchen Symptomen [Marek et al. 2009]. Wie im vorigen Abschnitt dargestellt, herrscht nach wie vor Ungewissheit über die Prävalenz und die zeitliche Abfolge des Auftretens der NMS. Weiterhin sind viele NMS unspezifisch, so treten beispielsweise Obstipation oder Übelkeit auch im Rahmen zahlreicher anderer Erkrankungen wie Diabetes oder Dyspepsie auf.

Die Bedeutung der Identifikation von Patienten in der prämotorischen Phase liegt in der Möglichkeit die Wirksamkeit von Medikamenten mit neuroprotektiven und Krankheits-modifizierenden Eigenschaften in sehr frühen Krankheitsstadien, wenn ein signifikanter Neuronenverlust noch nicht stattgefunden hat, zu untersuchen. Wenn eine solche Therapie dann verfügbar sein wird, wird es zur Einleitung der entsprechenden Behandlung notwendig sein, Individuen in der prämotorischen Phase identifizieren zu können [Marek et al. 2009; Tolosa et al. 2009].

Der verzögerten Magenentleerung als NMS kommt in diesem Zusammenhang als Teilaspekt Bedeutung zu. Auf die Physiologie und Pathophysiologie, die mit ihr einhergehenden Symptome, ihre Bedeutung und die diagnostischen Möglichkeiten ihrer Erfassung wird in Abschnitt 1.2. ausführlich eingegangen.

### **1.1.8. Therapie**

Die Therapiemöglichkeiten umfassen konservative, pharmakotherapeutische und operative Optionen.

Die konservative Therapie besteht im wesentlichen aus Physiotherapie. Hierauf sprechen Rigor und Akinese, nicht jedoch der Tremor an. Weiterhin gibt es die Möglichkeit der logopädischen Behandlung bei Dysarthrophonie und des ergotherapeutischen Gruppentrainings.

Das Therapieprinzip der medikamentösen Optionen beruht auf den folgenden pathophysiologischen Grundlagen: Dopamin wirkt im Striatum über fünf verschiedene Rezeptorsubtypen ( $D_1$ - $D_5$ ). Die Bildung erfolgt aus Phenylalanin, woraus zunächst Tyrosin und dann L-Dopa entsteht. Dieser Schritt wird durch die Tyrosinhydroxylase (TH) katalysiert. Dopamin wird schließlich durch die L-Dopa-Dekarboxylase aus L-



Dopa gebildet. Der enzymatische Abbau findet durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und die Monoamin-Oxidase B (MAO B) statt. Acetylcholin und Dopamin wirken im Striatum antagonistisch, bei einer Verminderung von L-Dopa ist Acetylcholin relativ dazu erhöht. Weiterhin spielen Dysbalancen zwischen hemmender GABAerger und erregender glutamatergen Transmission eine Rolle in der Genese der Symptome. Bei der Vermittlung der letzteren ist der NMDA-Rezeptor beteiligt.

Entsprechend sind die medikamentösen Möglichkeiten zur Behandlung der Parkinson-bedingten Symptome im einzelnen:

- Substitutionstherapie mit Levodopa (L-Dopa).
- Dopamin-Rezeptoragonisten
- COMT(Catechol-O-Methyl-Transferase)-Hemmer
- MAO-B-Hemmer
- Amantadin
- Anticholinergika

*L-Dopa* ist die Vorstufe von Dopamin, die durch die Dekarboxylase in Dopamin umgewandelt wird. Da diese Umwandlung bereits außerhalb des ZNS geschieht und dies außer zu einem geringen ZNS-Spiegel an Dopamin zu entsprechenden peripheren Nebenwirkungen führt, wird L-Dopa immer mit einem Dekarboxylase-Hemmer kombiniert. Periphere Nebenwirkungen der L-Dopa-Therapie sind vor allem Übelkeit und Erbrechen, orthostatische Beschwerden und selten tachykarde Herzrhythmusstörungen. Nach 3 bis 4 Jahren zeigt L-Dopa einen Wirkverlust. In diesem Rahmen kommt es zu Symptomfluktuation, End-of-dose-Akinesen, d.h. immer kürzerer Wirkdauer von Einzeldosen, Dystonien, on-off-Phänomen, d.h. Wechsel von Hyperkinese und Akinese.

*Dopamin-Rezeptor-Agonisten* wirken prä- und postsynaptisch an Dopamin-Rezeptoren ( $D_1$ - $D_3$ ). Die verschiedenen Substanzen unterscheiden sich in ihrer Rezeptoraffinität. Die Dopamin- Agonisten werden in Ergoline und Non-Ergoline unterteilt. Die unerwünschten peripheren Wirkungen der Ergoline (Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid) ähneln denen von L-Dopa (orthostatische Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen), sind aber oft stärker ausgeprägt. Zusätzlich kann es unter Therapie mit ihnen zu Obstipation kommen. Die Non-Ergoline (Ropinirol, Pramipexol) wurden entwickelt um die Nebenwirkungen der Ergoline zu reduzieren, was jedoch nur zum Teil gelang [Schulze Gasser].

*COMT-Hemmer* (Entacapon, Tolcapon) vermindern den Abbau von Dopamin und L-Dopa. Sie werden in Kombination mit L-Dopa verabreicht und wirken über eine

Potenzierung von L-Dopa. Die On-Phasen werden verlängert und der L-Dopa-Bedarf reduziert.

*MAO-B-Hemmer* (Selegilin, Rasagilin) wirken über eine irreversible Hemmung der zentral vorkommenden MAO B und vermindern so den Abbau von Dopamin. Die Wirkung von L-Dopa wird verstärkt und der Bedarf an L-Dopa gesenkt. Da die ubiquitär im Körper vorkommende MAO A nicht gehemmt wird, werden periphere Nebenwirkungen unter Selegilin- Therapie kaum beschrieben. Die wichtigste unerwünschte Nebenwirkung ist die Verstärkung von Dyskinesien. Zur Anwendung kommen MAO-B-Hemmer insbesondere als Monotherapie in frühen Erkrankungsstadien um die dopamimetische Therapie hinauszuzögern.

*Amantadin* hemmt über NMDA-Rezeptoren die Glutamat-induzierte Acetylcholin-Freisetzung und ist für die Monotherapie und in Kombination mit L-Dopa zur Behandlung des IPS geeignet. Amantadin ist außerdem Mittel der Wahl bei akinetischer Krise.

*Anticholinergika* (Biperiden) wirken vornehmlich auf das cholinerge Corpus striatum. Sie sind die ältesten Anti-Parkinson Medikamente und spielen in der Parkinsontherapie heutzutage nur noch eine geringe Rolle. Aussagekräftige Studien zu ihrer Wirksamkeit liegen kaum vor und es kommt häufig zu unerwünschten Wirkungen wie Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen und Obstipation. Angewendet werden sie beispielsweise noch um den Tremor günstig zu beeinflussen, wenn dieser unter Therapie mit L-Dopa und Dopaminagonisten nicht ausreichend zu behandeln ist.

Die Pharmakotherapie bei jüngeren Patienten unter 55 Jahren im Frühstadium besteht nach Möglichkeit in einer initialen Therapie mit einem non-Ergot Dopaminagonisten. Im weiteren Verlauf kann eine Kombination mit L-Dopa und anderen Medikamenten stattfinden. Für ältere Patienten wird aufgrund der besseren Verträglichkeit die L-Dopa-Monotherapie empfohlen, die entsprechend der Symptomkonstellation und des Therapieansprechens mit anderen Medikamenten kombiniert werden kann.

Im Zusammenhang mit der Wirkung der Medikamente auf die Symptome werden die Begriffe „on“ und „off“ verwendet: Sie beschreiben die Phasen, in denen das Anti-Parkinson Medikament Wirkung zeigt („on“) bzw. in denen die Symptome bei Nachlassen des Effekts wieder verstärkt auftreten („off“).

Bei der tiefen Hirnstimulation (deep brain stimulation) werden Stimulationselektroden und ein Stimulationsgerät ähnlich wie bei einem Hirnschrittmacher ins Gehirn implantiert. Die Indikation hierfür ist eine relative medikamentöse Therapieresistenz im Spätstadium.

Putaminale Transplantationen von fetalem Mittelhirngewebe sind umstritten und in Deutschland als Therapieform nicht zugelassen. Ziel einer Transplantation ist es die endogene Synthese von Dopamin zu erhöhen und denervierte striatale Neurone zu reinervieren. Auch die Generierung von Stammzellen, die zu dopaminergen Transplantaten differenziert werden können, ist umstritten. Insgesamt handelt es sich hierbei noch um experimentelle Therapieansätze [Gleixner et al. 2006/2007; Masuhr, Neumann 2007; Gasser, Schulz 2007].

### **1.1.9. Prognose**

Die Parkinson-Erkrankung ist langsam progredient und bisher nicht heilbar. Seit Einführung der L-Dopa-Therapie in den 1960er Jahren hat sich die Mortalität von IPS-Patienten der der Normalbevölkerung angenähert. Parkinson Patienten haben inzwischen eine annähernd normale Lebenserwartung. Patienten mit IPS sind 4,6fach gefährdet zu Pflegefällen zu werden. Der Tremordominanztyp und der Äquivalenztyp haben im Vergleich zum hypokinetisch-rigiden Verlaufstyp eine bessere Prognose. Die häufigsten Todesursachen beim IPS sind mit denen der Normalbevölkerung identisch. Signifikant häufiger kommt es jedoch aufgrund der krankheitsbedingten Immobilisierung zu interkurrenten Infektionen, infizierten Dekubiti, Thrombembolien sowie zu Unfällen, Traumen und Operationen. Auch die Exsikkose bei akinetischer Krise ist eine häufige Todesursache [Gleixner et al. 2006/2007; Gasser, Schulz 2007].

## **1.2. Verzögerte Magenentleerung bei Parkinson**

### **1.2.1. Einführung – Definition und klinische Manifestationen**

Eine verzögerte Magenentleerung ist eine der gastrointestinalen Manifestationen, die im Rahmen vom Parkinson-Syndrom beschrieben werden und zu den nicht-motorischen Symptomen gehören.

Bei IPS-Patienten ist sie sowohl ein häufiges Phänomen – so zeigten Goetze und Kollegen eine verzögerte Magenentleerung bei 97% der untersuchten Patienten [Goetze et al. 2005] - als auch eines, das bereits in frühen Krankheitsstadien auftritt [Djaldetti et al. 1996].

Eine objektiv bestimmbare verzögerte Magenentleerung ist jedoch in ihrer klinischen Manifestation nicht in gleicher Weise eindeutig zu konstatieren. Sie kann sich durch eine Vielzahl an Symptomen präsentieren, die unspezifisch sind und Ausdruck einer Reihe anderer Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sein können. Hierzu gehören Erkrankungen wie Ulkusleiden, Dyspepsie oder Diabetes. Die häufigsten Symptome einer verzögerten Magenentleerung sind Übelkeit, Erbrechen, postprandiales Völlegefühl, frühes Sättigungsgefühl und ein aufgeblähtes Abdomen. Sie gelten als

Kardinalsymptome. Übelkeit wird als das am meisten konsistente Symptom beschrieben. [Patrick et al. 2008; Gumaste et al. 2008].

Dies konnte auch bei Parkinson-Patienten beobachtet werden, bei denen von den Kardinalsymptomen insbesondere Übelkeit und ein geblähtes Abdomen häufiger vorkommen [Pfeiffer et al. 2003; Edwards et al. 1992]. Es wurde jedoch gezeigt, dass die Symptome nicht zwangsläufig mit einer verspäteten Magenentleerung assoziiert sind. So berichteten in einer Studie von Goetze und Kollegen nur 35% der IPS-Patienten von gastrointestinalen Beschwerden, während aber bei 88% dieser Patienten eine verzögerte Magenentleerung für feste Speise objektiv messbar war [Goetze et al. 2006]. Auch das zeitliche Auftreten der Symptome im Krankheitsverlauf ist noch unklar. Schließlich ist von Bedeutung, dass gastrointestinale Beschwerden bei Parkinson nicht alleine auf die verzögerte Magenentleerung, sondern auch auf Nebeneffekte der Anti-Parkinson Medikation zurückzuführen sind [Djaldetti et al. 1996].

Zunächst werde ich die Grundlagen der Magenentleerung erläutern und anschließend auf dieser Basis die Pathophysiologie der verzögerten Magenentleerung bei Parkinson diskutieren.

### **1.2.2. Physiologie der Magenentleerung**

Die Motilität des Magen-Darm-Trakts wird durch extrinsische und intrinsische Innervation gesteuert. Das autonome Nervensystem in Form von Parasympathikus und Sympathikus stellt die *extrinsische* Komponente dar. Die *intrinsische* Versorgung wird durch das enterische Nervensystem (ENS) gewährleistet. Es besteht aus den intramuralen Nervenplexen Plexus submucosus (Meissner-Plexus) und Plexus myentericus (Auerbach-Plexus). Das ENS steuert unter Einfluss des Sympathikus und des Parasympathikus die Organfunktion, übt jedoch auch unabhängig davon eine autonome Funktion aus [Cersosimo et al. 2008].

Die parasympathische Versorgung des Magens erfolgt über Efferenzen des Nervus vagus, die ihren Ursprung im Nucleus dorsalis nervus vagi in der Medulla oblongata im Hirnstamm nehmen. Die präganglionären Fasern des Sympathikus nehmen ihren Ursprung im Nucleus intermediolateralis des thorakolumbalen Seitenhorns und werden in prävertebralen Ganglien umgeschaltet. Sie wirken mittels Noradrenalin (NA) auf myenterische Neurone und üben so eine Hemmung auf die Motilität aus. [Cersosimo et al. 2008; Natale et al. 2008]. Die parasympathischen Neurone mit Ursprung im dorsalen Vaguskern innervieren die Neurone des myenterischen und submukösen Plexus des ENS und benutzen als Transmitter ACh [Trepel 2006]. Der Vagus hat

sowohl eine aktivierende Wirkung auf die Motilität als auch eine hemmende. Insgesamt überwiegt aber der fördernde Einfluss auf die Peristaltik. Der exzitatorische Effekt wird über myenterische Neurone ausgeübt, die mittels AcH zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur führen. Der inhibitorische Einfluss wird über postganglionäre myenterische Neurone vermittelt, die NO, VIP oder ATP nutzen. Der vagale Einfluss auf die gastrointestinale Motilität ist am stärksten im Ösophagus und Magen. [Natale et al. 2008; Cersosimo et al. 2008].

Die intrinsische Versorgung erfolgt durch das enterische Nervensystem (ENS). Es ist Bestandteil des vegetativen, peripheren Nervensystems und kommt ubiquitär im gesamten Magen-Darm-Trakt vor. Das ENS reguliert die Motilität und Sekretion und hat einen starken Einfluss auf den Ablauf der Verdauungsvorgänge. Der Meissner-Plexus liegt in der Tela submucosa und kontrolliert die Aktivität der glatten Muskulatur. Der Auerbach-Plexus liegt zwischen den beiden Schichten der Muskularis und innerviert diese. Er reguliert insbesondere die Sekretion und den Blutfluss.

Die meisten ENS- Neurone benutzen als Transmitter AcH. AcH wirkt exzitatorisch und führt zur Kontraktion der glatten Muskulatur, zur Drüsensekretion und Vasodilatation. Weitere Transmitter sind NA, Glutamat, Adenosintriphosphat (ATP), vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP), Stickstoffmonoxid (NO), Neuropeptid Y, und Substanz P. Der Transmitter VIP führt zu Muskelrelaxation und zu Vasodilatation sowie zu Drüsensekretion. Eine kleine Zahl von Neuronen ist zur Synthese von Dopamin, GABA und Serotonin in der Lage. Auch wenn die dopaminergen Neurone nur eine geringe Menge ausmachen, scheinen sie trotzdem wichtig zu sein für die Modulation der gastrointestinalen Motilität. Die Funktion von Dopamin im ENS ist in Abschnitt 1.2.3.2. ausführlich dargestellt [Cerosimo et al. 2008]. Eine Übersicht über die Funktion der wichtigsten Botenstoffe gibt Tabelle 2.

Neurotransmitter	Effekt
Acetylcholin	Kontraktion glatter Muskulatur, Vasodilatation, Drüsensekretion
Substanz P	Aktivierung Motorneurone
Serotonin	Aktivierung Motorneurone, präsynaptische Aktivierung der AcH-Freisetzung
ATP	Aktivierung Motorneurone
VIP	Relaxation glatter Muskulatur, Drüsensekretion
NO	Mediator sowohl inhibitorischer als auch exzitatorischer Effekte auf die glatte Muskulatur
Neuropeptid Y	Relaxation glatter Muskulatur
Dopamin	Präsynaptische Hemmung der AcH-Freisetzung

**Tabelle 2.** Neurotransmitter des ENS und ihre Funktionen. Nach Cersosimo et al. 2008

Auch kortikale und subkortikale Zentren sind an der nervalen Steuerung der gastrointestinalen Funktionen beteiligt. Als subkortikale Zentren scheinen die Basalganglien eine Rolle bei der Modulation der gastrointestinalen Funktion zu spielen. In welcher Form dies genau geschieht, ist jedoch bisher nicht eindeutig geklärt. Vom ZNS ins ENS gelangt die Information über zirkulierende Hormone und via dem autonomen Nervensystem, wobei dem Nervus vagus eine zentrale Rolle als Verbindung beider Systeme zukommt [Pfeiffer et al. 2003].

Der Vorgang der Magenentleerung wird in zwei Phasen unterteilt:

- postprandiale oder digestive Phase
- interdigestive Phase

Die postprandiale oder *digestive Phase* beginnt unmittelbar nach Nahrungsaufnahme. Es kommt zu regelmäßigen Zyklen peristaltischer Kontraktionen, die pyloruswärts wandern und den Mageninhalt Richtung Magenausgang schieben. Diese Kontraktionen sind weitestgehend nicht-okklusiv. Die an der großen Kuvertur gelegenen interstitiellen Cajal-Zellen generieren als Schrittmacherzellen die sogenannte „langsame Welle“, die eine Frequenz von drei Zyklen pro Minute hat. Sie persistiert in Abwesenheit der kontraktile Aktivität und führt zu einem anhaltenden Tonus der Wandmuskulatur [Soykan et al. 1999; Patrick et al. 2008; Schmidt et al. 2005; Horowitz et al. 2001].

Demgegenüber steht die *interdigestive Phase*, die 4-5 Stunden nach einer Mahlzeit beginnt. Sie ist gekennzeichnet durch den „wandernden myoelektrischen

Motorkomplex“ (MMK), der die Aufgabe hat den Magen-Darm-Trakt zu reinigen. Er besteht aus drei Phasen, die durch Kontraktionen unterschiedlicher Intensität gekennzeichnet sind. Hierbei kommt es auch zum Auftreten intensivster okklusiver Kontraktionen. Gesteuert wird er über parasympathische Efferenzen und modifizierende Einflüsse des enterischen Nervensystems und von Hormonen. Insgesamt haben Speisen eine Verweildauer im Magen von 1-6 Stunden. [Evans et al. 1993; Patrick et al. 2008; Schmidt et al. 2005].

Die Magenentleerung ist ein komplexer Vorgang, der den Endpunkt des Zusammenwirkens zahlreicher Faktoren darstellt. Hierzu gehört im Wesentlichen die Kontraktilität, die nicht nur zur Propulsion der Nahrung durch peristaltische Wellen führt, sondern auch den gastroduodenalen Druckgradienten und die Fähigkeit des Magens zur Akkomodation bestimmt. Die myoelektrische Aktivität von Schrittmacherzellen zur Generierung von kontraktilellen Wellen stellt ebenfalls einen Faktor der Magenentleerung dar. Schließlich beeinflusst auch die Magensaftsekretion die Magenmotilität [Goetze et al. 2009]. Das Zusammenspiel der einzelnen Faktoren und ihre Rolle für die Magenentleerung im einzelnen ist in vielen Bereichen noch unklar und spiegelt das technische Defizit wieder, das aktuell bei der Diagnostik der menschlichen Magenentleerung besteht [Horowitz et al. 2001].

Als Magenmotilität werden peristaltische Kontraktionen der Magenwand bezeichnet. Sie setzt sich zusammen aus der Kombination tonischer Kontraktionen des Fundus, phasischer Kontraktionen des Antrums sowie aus Kontraktionen des Pylorus und Duodenums, die inhibitorisch wirken [Waseem et al. 2009; Kunz et al. 1998]. Die koordinierte Aktivität von exzitatorischen und inhibitorischen vagalen Einflüssen ist für die Kontrolle der motorischen Funktion des Magens von Bedeutung. Sie wird durch vago-vagale Reflexe getriggert. Der inhibitorische Einfluss ist essentiell für die rezeptive Relaxation des proximalen Magens, die für die Akkomodation aufgenommener Nahrung wichtig ist. Der exzitatorische Einfluss ist hingegen für die Kontraktionen in den distalen Dritteln von Korpus und Antrum wichtig, die wesentlich für die Magenentleerung sind. Sowohl inhibitorische als auch exzitatorische Einflüsse regulieren die Kontraktion des Sphinkters [Klinke et al. 2003; Cersosimo et al. 2008]. Die Bedeutung der Kontraktionen für die Magenentleerung in den einzelnen Magenabschnitten wird kontrovers diskutiert. Im Gegensatz zu Cersosimo und Kollegen betonen andere Autoren die Bedeutung des proximalen Magens bei der Entleerung von Speisen. Dem Antrum komme im Wesentlichen die Funktion der Entleerung von Flüssigkeiten zu [Collins et al. 1991; Kunz et al. 1999]. Auch der Pylorus nimmt vermutlich in der Regulation der Magenentleerung eine Rolle ein. Durch

phasische und tonische Kontraktionen könnte er eine Art Schrankenfunktion einnehmen [Horowitz et al. 2001].

Es ist folglich auch unklar, welche Bedeutung einzelnen Magenabschnitten, Funktionen und anatomischen Strukturen in der Genese einer verzögerten Magenentleerung zukommt. Funktionsstörungen des Vagusnervs gelten in diesem Zusammenhang als häufige Ursache [Schmidt et al. 2005]. Weiterhin ist deutlich geworden, dass die Motilität eine zentrale Rolle in der Magenentleerung einnimmt und der Erkenntnisgewinn über Details der Kontraktion entsprechend erstrebenswert ist.

### **1.2.3. Pathophysiologie der Magenentleerung bei Parkinson**

Nach aktuellem Wissensstand sind verschiedene an der Magenentleerung beteiligten Strukturen und Transmitter bei Parkinson betroffen. Zum einen sind sympathische und parasympathische Nerven und Ganglien der extrinsischen nervalen Versorgung involviert. Hierbei kommt insbesondere dem Nervus vagus Bedeutung zu, da er die Verbindung zwischen ENS und ZNS darstellt und eine wesentliche Rolle in der Steuerung zahlreicher Magenfunktionen einnimmt. Weiterhin ist das ENS in Form des Auerbach- und Meissnerplexus betroffen. Als Transmitter sind insbesondere Dopamin, VIP, Ach und NA entscheidend. Insgesamt steht in der Genese der verzögerten Magenentleerung vermutlich die Beeinträchtigung des vagalen exzitatorischen Effekts mit Involvierung des dorsalen Vagus Kern und den cholinergen myenterischen Neuronen im Mittelpunkt [Cersosimo et al. 2008].

#### **1.2.3.1. Mögliche pathophysiologische Mechanismen**

Die zentrale Frage ist, ob die gestörte Magenentleerung bei Parkinson primär auf den Krankheitsprozess selber oder sekundär auf Nebeneffekte der Anti-Parkinson Therapie zurückzuführen ist. Als primäre Ursache kommen sowohl Beeinträchtigungen der extrinsischen als auch der intrinsischen Innervation in Betracht. [Goetze et al. 2006; Djaldetti et al. 1996; Edwards et al. 1991]. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang, ob die Nerven des ENS einer vergleichbaren Neurodegeneration wie die des ZNS zum Opfer fallen, oder ob die Funktionsstörungen des ENS durch eine beeinträchtigte zentrale Innervation entstehen [Natale et al. 2008; Goetze et al. 2006].

Man geht inzwischen davon aus, dass sowohl die autonome nervale Versorgung des Gastrointestinaltrakts als auch das ENS selber für die verzögerte Magenentleerung verantwortlich sind. Für diese Annahme spricht das Vorkommen von für Parkinson charakteristischen Pathologika in den verantwortlichen Gebieten: Zum einen ist das



Auftreten von LBs und LNs in den beteiligten Strukturen bekannt, sie können im dorsalen Vaguskern, der SNpc, den sakralen parasymphatischen Kernen, den sympathischen peripheren Ganglien und dem ENS selber gefunden werden [Cersosimo et al. 2008; Wakabayashi et al. 1990; Natale et al. 2008]. Zum anderen konnte entsprechend der bei Parkinson auftretenden zentralen Neurodegeneration auch der Verlust dopaminerger Neurone im Kolon von Parkinson Patienten gezeigt werden [Singaram et al. 1995]. Entsprechende Daten für den Magen liegen noch nicht vor. Im dorsalen Vaguskern ist ein Verlust cholinergischer Neurone festzustellen [Cersosimo et al. 2008]. Das genaue Ausmaß der Beeinträchtigung der noradrenergen und cholinergen Innervation im Rahmen von Parkinson ist bisher nicht klar [Natale et al. 2008]. Hinsichtlich der Magendarmfunktion scheint Dopamin die entscheidende Rolle zu spielen. Auf die Rolle von Dopamin wird in Abschnitt 1.2.2.2. ausführlich eingegangen.

Unklar ist, in wie weit LBs und LNs für die Neurodegeneration verantwortlich sind [Tolnay et al. 2000]. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass die Anzahl der TH und VIP enthaltenden Neurone bei Parkinson Patienten kaum different ist zu der Vergleichsgruppe [Singaram et al. 1995], während aber bekannt ist, dass die im ENS vorkommenden LBs insbesondere in den VIP-Neuronen zu finden sind [Wakabayashi et al. 1990, 1993]. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist, dass die betroffenen Neurone zwar ihre Fähigkeit zur Dopaminproduktion, nicht aber diejenige zur VIP-Produktion verlieren. LBs und LNs sind sowohl im Meissner- als auch im Auerbachplexus zu finden [Wakabayashi et al. 1990, 1993, 1988; Braak et al. 2005]. Besonderer Fokus im Hinblick auf eine gestörte Magenentleerung liegt jedoch auf dem Meissner-Plexus, da er zum einen für die Innervation der glatten Muskulatur verantwortlich ist als auch durch seine Nähe zur Mukosa ausgezeichnet ist, die ihn angreifbar für externe potentiell toxische Stoffe macht [Braak et al. 2006].

Obwohl LBs und LNs zahlreich im Verdauungstrakt bei Parkinson-Patienten aufzufinden sind, bleibt deren genaue Relation zur gastrointestinalen Funktion unklar [Singaram et al. 1995]. Die Lewy-Pathologie im ENS ist ausführlich unter 1.2.3.3. dargestellt.

Dafür, dass ENS und ZNS im Rahmen von Parkinson vom gleichen pathologischen Prozess betroffen sind, spricht auch deren gemeinsame Herkunft und die Ähnlichkeiten auf funktioneller und chemischer Ebene. Die Zellen des ENS entstammen Neuralleistenzellen und die im ENS enthaltenden Neurone sind zu einem großen Teil denen des Rückenmarks ähnlich. Auch viele Neurotransmitter, die im ZNS

vorkommen, sind im ENS zu finden. Dazu gehören unter anderem AcH, NA, DA, 5-HAT, GABA und Glutamat [Natale et al. 2008]. Entsprechend sind auch die LBs und LNs im ENS identisch mit denen, die im ZNS zu finden sind [Wakabayashi et al. 1993].

Einen wesentlichen Einfluss auf die Magenentleerung bei Parkinson haben Medikamente. L-Dopa und Dopaminagonisten sind hier von zentraler Bedeutung. Zwar können auch Anticholinergika zu gastrointestinaler Symptomatik führen und die Magenperistaltik hemmen, da sie aber keinen Hauptbestandteil der Parkinson-Therapie mehr darstellen, spielen sie in diesem Zusammenhang kaum eine Rolle [Edwards et al. 1991]. Oral verabreichtes L-Dopa wird im Magen durch die Dopa-Decarboxylase zu Dopamin umgewandelt und kann über eine Stimulierung inhibitorischer dopaminerger Rezeptoren zu einer Verzögerung der Magenentleerung führen. Auch Dopamin selber kann eine verzögerte Magenmotilität hervorrufen [Djaldetti et al. 1996]. Untersuchungen zeigten entsprechend eine Verlangsamung der Magenentleerung unter L-Dopa Therapie bei Gesunden und bei kürzlich anbehandelten IPS- Patienten im Vergleich zu de novo Patienten sowie eine Verschlimmerung epigastrischer Symptome durch L-Dopa Gabe [Hardoff et al. 2001; Evans et al. 1981; Djaldetti et al. 1996]. Dass eine verzögerte Magenentleerung jedoch alleine auf eine Therapie mit L-Dopa zurückzuführen ist, konnte durch Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte zunehmend widerlegt werden. So wurde beispielsweise gezeigt, dass unbehandelte Parkinson-Patienten eine signifikant niedrigere Magenentleerung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aufweisen [Hardoff et al. 2001; Verbaan et al. 2007; Goetze et al. 2005]. Edwards und Kollegen gingen sogar so weit, dass sie Nebeneffekte der Medikamente als Ursache für gastrointestinale Beschwerden nahezu ausschlossen und die direkte Involvierung des Gastrointestinaltrakts durch den Krankheitsprozess als primären Faktor der Genese der Beschwerden postulierten. In ihrer Untersuchung fand sich eine gleiche Prävalenz der gastrointestinalen Symptome zwischen unbehandelten und behandelten IPS- Patienten und keine Korrelation zur Medikation [Edwards et al. 1991]. Interessant ist schließlich das Phänomen, dass die Magenentleerungsrate unter langjähriger L-Dopa Therapie wieder zunimmt. Untersuchungen stellten bei schon lange erkrankten älteren Patienten unter L-Dopa Langzeittherapie eine normale Magenentleerung und erhöhte L-Dopa Plasmaspiegel fest. Mechanismen für diese hyperkinetische Magenfunktion durch L-Dopa sind unklar. Mögliche Erklärungsansätze sind die Ausbildung einer Toleranz gegenüber L-Dopa mit schnellerer Absorptionsrate nach Langzeittherapie oder eine altersbedingte Abnahme der Dopa-Decarboxylase in der gastralen Mukosa [Evans et al. 1981; Djaldetti et al. 1996; Hardoff et al. 2001]. Zusammenfassend herrscht inzwischen Übereinstimmung

darüber, dass eine verzögerte Magenentleerung sowohl direkt auf die pathologischen Prozesse der Erkrankung selber zurückzuführen ist als auch einen Nebeneffekt der Anti-Parkinson Therapie darstellt [Edwards et al. 1991, 1992; Hardoff et al. 2001; Djaldetti et al. 1996].

Es ist ausstehend im Detail zu klären, durch welche Mechanismen genau und zu welchen Anteilen zerebrale und periphere Komponenten die gastrointestinale Funktion bei Parkinson beeinflussen und welchen Einfluss Medikamente und andere Faktoren auf diesen Prozess haben [Jost et al. 1997].

#### **1.2.3.2. Die Rolle von Dopamin im ENS beim Parkinson-Syndrom**

Wie im ZNS wird auch im ENS Dopamin die zentrale Rolle bei der Entstehung von Parkinson-bedingten Pathologien zugeschrieben und gilt entsprechend als Hauptverursacher der gastrointestinalen Beeinträchtigungen. Hinweise hierauf liefern Daten, die erniedrigte Dopamin-Spiegel im aufsteigenden Kolon bei Parkinson-Patienten zeigten [Natale et al. 2008]. Dass der Magen-Darm-Trakt Dopamin enthält, ist schon länger bekannt, es war jedoch lange unklar, ob es aus extrinsischer Versorgung stammt oder einen intrinsischen Transmitter des ENS selbst darstellt. Li et al. konnten inzwischen zeigen, dass es sich bei Dopamin um einen enterischen Neurotransmitter handelt [Li et al. 2004]. Dies unterstützt auch die Annahme, dass das ENS selber in den pathologischen Prozess bei Parkinson einbezogen ist.

Es wird angenommen, dass Dopamin seine Wirkungen im Magen-Darm-Trakt über den Rezeptor-Subtyp  $D_{1A}$  und über  $D_2$ -Rezeptoren ausübt [Vaughan et al. 1998; Natale et al. 2008]. Dopamin-Rezeptoren kommen ubiquitär im Verdauungstrakt vor. Es wurde gezeigt, dass sie im Meissner-Plexus bei Parkinson-Patienten reduziert sind [Natale et al. 2008]. Weiterhin wurden im Rahmen einer Studie bei Parkinson-Patienten mit Obstipation geringere Dopamin-Spiegel in der Muskularis externa [Vaughan et al. 1998; Singaram et al. 1995] sowie weniger Dopamin-enthaltende myenterische Nerven gefunden, insbesondere Nerven, die auch VIP oder Tyrosin-Hydroxylase (TH) enthalten. Das Vorkommen der TH deutet auf die Fähigkeit der Neuronen zur Bildung von L-Dopa hin [Natale et al. 2008]. Diese Beobachtungen sind übereinstimmend mit der Theorie, dass das VIP-Neuronen-System des Magen-Darm-Traktes ebenfalls wesentlich beim Parkinson-Syndrom involviert ist [Wakabayashi et al. 1993].

Im Magen kommen  $DA_{1a}$  Rezeptoren unter anderem auf den glatten Muskelzellen der Muskularis mucosa sowie den Ring- und Längsmuskeln der Muskularis vor.

Funktionell wird Dopamin eine hemmende Wirkung auf die Peristaltik zugeschrieben. Über die genauen zugrundeliegenden physiologischen Wirkmechanismen und die

Rolle von Dopamin hinsichtlich der Magen-Darm-Motilität herrscht hingegen noch weitestgehend Unklarheit. Die Wirkung über den Rezeptor D<sub>2</sub> besteht vermutlich in einer Inhibierung der Freisetzung von ACh aus enterischen Nerven, was eine Abnahme der Peristaltik zur Folge hat [Natale et al. 2008]. Die hemmende Funktion Dopamins voraussetzend, wäre es plausibel, wenn der Parkinson-bedingte Verlust dopaminerger Neurone einen prokinetischen Effekt hätte. Warum es stattdessen zu einer Hemmung der Kontraktilität und zu Obstipation kommt, ist bisher nicht geklärt. Ein Erklärungsansatz ist, dass der Verlust dopaminerger Neurone durch die Aktivität hemmender noradrenerger postganglionärer sympathischer Nerven kompensiert wird [Natale et al. 2008]. Hinsichtlich der unterschiedlichen Rollen der D<sub>1A</sub> und D<sub>2</sub>-Rezeptoren herrscht ebenfalls Klärungsbedarf. Fragen nach den Mechanismen der Up-Regulation der Rezeptoren als Folge der DA-Denervation bei Parkinson stehen hierbei im Vordergrund – es ist unklar, ob die Up-Regulation beider Rezeptoren gleich stark stattfindet und ob NA den DA-Rezeptor in der Abwesenheit von DA nutzt. Auch muss bedacht werden, dass die Parkinsontherapie mit Dopaminagonisten größtenteils mit D<sub>2</sub>-präferierenden Agonisten erfolgt und diese Substitutionstherapie folglich zu eingeschränkter Magen-Darm-Motilität führen könnte [Natale et al. 2008].

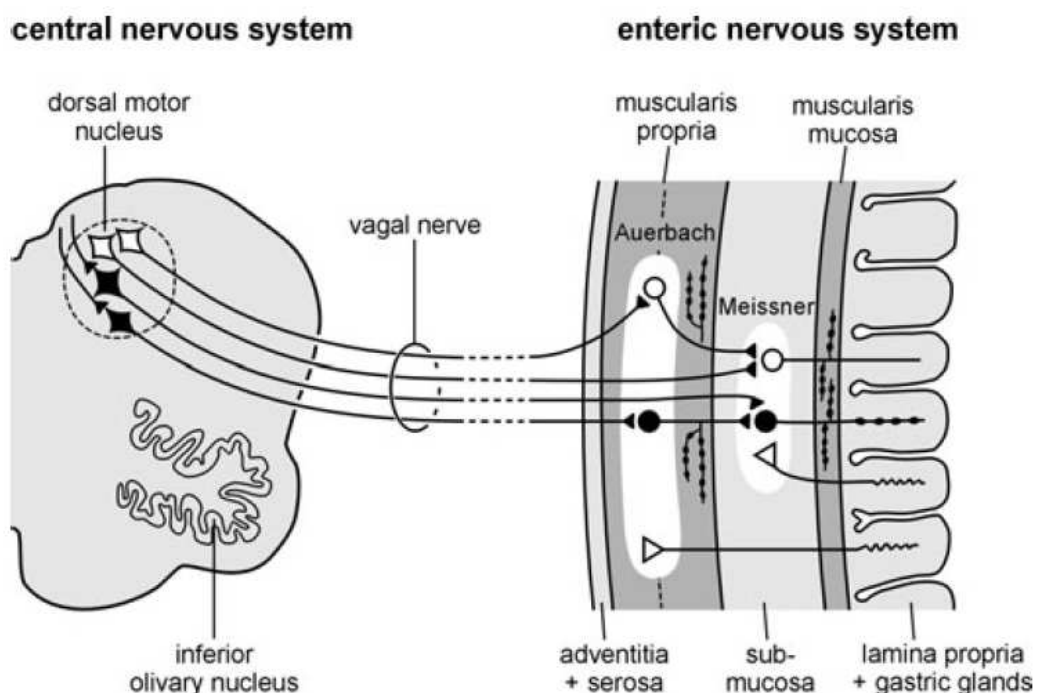
#### **1.2.3.3. Lewy-Pathologie und das ENS – Beginnt Parkinson im Magen?**

Es ist schon lange bekannt, dass der pathologische Prozess, der für Parkinson charakteristisch ist, auch das autonome Nervensystem involviert. Bereits 1960 zeigten dann den Hartog Jager und Kollegen das Vorkommen von LBs in zahlreichen peripheren sympathischen Ganglien und intramural in den Ganglien des Magen-Darm-Traktes [Hartog Jager et al. 1960]. Wakabayashi und Kollegen griffen diese Untersuchungen in den 80er Jahren auf und zeigten das Vorkommen von LBs bei allen untersuchten Parkinson-Patienten vom oberen Ösophagus bis zum Rektum. Am häufigsten traten sie im Auerbach Plexus der unteren Ösophagus auf. Die LBs und LNs sind sowohl im Auerbach- als auch im Meissnerplexus zu finden. Hierbei waren die LBs des ENS identisch mit denen des ZNS. Im ENS wurden die meisten LBs in VIP-positiven Neuronen gefunden [Wakabayashi et al. 1988, 1989, 1990, 1993]. Auch Braak und Kollegen zeigten das Auftreten von entsprechenden Läsionen im gastrischen ENS. Hierbei wurde das Vorkommen ubiquitär im Magen, in Cardia, Fundus und dem Pylorus, festgestellt.

Auch in den die Funktion des ENS beeinflussenden Strukturen des autonomen Nervensystems können LBs und LNs gefunden werden. Ihr Auftreten im dorsalen Vaguskern wurde bereits erwähnt. Weiterhin wurde ihr Vorkommen in den sakralen parasympathischen Kernen, den sympathischen paravertebralen Ganglien sowie dem

prävertebralen Ganglion coeliacum beschrieben [Wakabayashi et al. 1990; Braak et al. 2007; den Hartog Jager et al. 1960; Cersosimo et al. 2008].

LBs und LNs konnten sowohl im ENS bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien als auch bei asymptomatischen Probanden nachgewiesen werden. Die Läsionen treten bereits in Stadium 2 nach Braak auf. Hierbei kamen sie in den bisher untersuchten Fällen nicht vor, ohne dass auch der Vagus Kern beteiligt war. Der exakte Zeitpunkt des Auftretens der Läsionen im ENS ist bisher nicht sicher bekannt. In weiteren Studien müsste entsprechend untersucht werden, ob die Läsionen möglicherweise zuerst im ENS und dann im Vagus Kern auftreten. Die Tatsache, dass LBs auch im ENS gefunden werden, lässt die Überlegung aufkommen, ob der pathologische Prozess überhaupt im ZNS beginnt. Besonderes Interesse gilt hier aufgrund der anatomischen Verhältnisse dem Meissner-Plexus. Seine Axone liegen direkt in der Magenschleimhaut, nur Mikrometer vom Kontakt zur Außenwelt entfernt und sind nur durch eine einfache Schicht von Epithelzellen geschützt (siehe Abb. 3). Sie bieten somit einen idealen Angriffspunkt für den Eintritt einer toxischen Substanz [Braak et al. 2006.].



**Abbildung 3.** Vereinfachte Darstellung der vagalen Verbindung zwischen ENS und Medulla oblongata. Man erkennt den engen Kontakt der Axone des Meissner-Plexus zum Lumen des Magens. Ein neurotropes Agens könnte die ephiteliale Grenze des Magens überwinden und in die terminalen Axone von postganglionären VIP-Neuronen (schwarze, runde Zellkörper) des submukösen Meissner Plexus eindringen. Über retrograden axonalen und transneuronalen Transport (schwarze, runde Zellkörper im Auerbach Plexus) könnte es die präganglionären cholinergen Neurone (schwarze, rautenförmig geformten Zellkörper) des dorsalen Kerns des Vagus im unteren Hirnstamm erreichen. Reproduziert nach Braak et al., 2006; Hawkes et al., 2007 (Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. Neuropathol Appl Neurobiol. 2007 Dec;33(6):599-614)

Diese Überlegungen aufgreifend wurde kürzlich die sogenannte „dual-hit-Hypothese“ von Hawkes und Kollegen postuliert. Der pathologische Prozess könne den Ursprung an zwei Stellen nehmen: 1. In den Riechstrukturen und 2. im ENS. Beide Strukturen sind durch den engen Kontakt zu potentiell toxischen Umweltsubstanzen sowie durch den frühen Befall im Verlauf der Erkrankung gekennzeichnet. Auf die Ausführungen die Riechstrukturen betreffend soll im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden.

Nach Eindringen eines toxischen Agens in den Magen, erlaubt eine kontinuierliche neuronale Kette vom ENS bis zum ZNS dessen Ausbreitung von peripher nach zentral. Die zentrale Verbindungsstelle zwischen dem ENS und dem ZNS stellt der N.vagus dar (siehe Abb. 3). Die Neurone dieser kontinuierlichen Verbindung sind alle durch die Anfälligkeit für die charakteristische Parkinson-Pathologie ausgezeichnet [Braak et al. 2006]. Als mögliche Art des Transfers von Neuron zu Neuron wird ein retrograder axonaler und transsynaptischer Transportmechanismus diskutiert [Braak et al. 2003; Hawkes et al. 2007]. Weitere Gründe, die den Magen als eine gute und wahrscheinliche Eintrittsstelle für ein pathologisches Agens auszeichnen, sind die lange Verweildauer des Chymus im Magen, somit ein lange bestehender Kontakt potentiell toxischer Nahrungsbestandteile mit der Magenwand, sowie die Innervation durch den N.Vagus und die damit hergestellte direkte Verbindung zum ZNS und letztlich die große Anzahl von LBs [Braak et al. 2003; Wakabayashi et al. 1993]. Weiterhin wird die von Hawkes und Kollegen postulierte Theorie durch die Tatsache unterstützt, dass die Zellen im ZNS durch die Blut-Hirn-Schranke vor einer Noxe geschützt sind und daher axonale Verbindungen zwischen PNS und ZNS die Voraussetzung für das Eindringen einer Noxe ins ZNS darstellen. Offen bleibt nach wie vor, ob die ENS Läsionen auch in Abwesenheit von Veränderungen im Gehirn auftreten. Auch über die Art des neurotrophen Pathogens herrscht bisher Uneinigkeit – diskutiert wird ein möglicher viraler Ursprung, der aktuelle Stand der Forschung erlaubt in dieser Frage jedoch noch keine abschließende Aussage [Hawkes et al. 2007].

#### **1.2.4. Therapieansätze bei verzögerter Magenentleerung**

Die auf Gastroparese zurückzuführenden Symptome stehen bei IPS- Patienten nicht im Vordergrund. Deshalb ist die Symptommelinderung durch eine Therapie weniger von Bedeutung als die Verbesserung der Medikamentenresorption und damit der Wirkfluktuationen.

Die Mittel der Wahl der medikamentösen Behandlung einer verzögerten Magenmotilität sind *Dopamin-Antagonisten*, die über eine Blockierung des D<sub>2</sub>-Rezeptors prokinetisch

wirken. Metoclopramid und Domperidon sind die klassischen Vertreter dieser Medikamentengruppe, wobei Metoclopramid auf Grund seiner ZNS-Gängigkeit und folglich Verschlimmerung der parkinsonoiden Symptome durch Blockade der zentralen Dopaminrezeptoren bei Parkinson streng kontraindiziert ist. Domperidon hingegen überschreitet die Blut-Hirn-Schranke nicht und verbessert sowohl objektiv die Magenentleerung als auch die Symptome der Gastroparese und wird daher bei Parkinson erfolgreich angewandt [Soykan et al. 1997].

*Cisapride* bewirkt über eine Stimulation von 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoren eine gesteigerte ACh-Freisetzung in myenterischen cholinergen Neuronen und wirkt auf diesem Weg prokinetisch. Darüber hinaus führt es zu einer Stabilisierung des L-Dopa-Plasmaspiegels. Wegen Kardiotoxizität wird es jedoch nur noch sehr restriktiv angewandt.

Bei Gastroparese im Rahmen anderer Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus gibt es weitere Therapieansätze, die bei Parkinson bisher nicht untersucht wurden. Dazu gehört die Anwendung des Antibiotikums *Erythromycin* und die Implantation von *Magen- Schrittmachern* [Pfeiffer et al. 2003]. Erythromycin wirkt über die Stimulierung von Motilin- Rezeptoren. Die Eignung eines Schrittmachers für die breite Anwendung bei Parkinson Patienten ist fraglich, ist doch die Ausprägung der Symptome der Gastroparese selten so stark, dass die Implantation eines Magenschrittmachers als invasivem Eingriff gerechtfertigt ist.

Weiterhin wird derzeit untersucht, wie der negative Effekt der Gastroparese auf die Absorption von L-Dopa und die daraus resultierenden Wirkschwankungen umgangen werden kann. Hierbei wird in klinischen Studien die Prodrug *Levodopa Ethylester* dahingehend untersucht, ob ihre Absorptionsrate vorhersehbarer ist und daraus eine Reduktion von Motorfluktuationen resultiert. Diese möglichen Wirkungen werden der hohen Löslichkeit der Substanz mit entsprechend schneller Passage des Magens zugeschrieben [Pfeiffer et al. 2003]. Auch die intraintestinale Infusionstherapie mit L-Dopa unter Umgehung des Magens ist eine mögliche therapeutische Alternative [Müller et al. 2006].

Die symptomatische Therapie besteht vor allem aus antiemetischen Medikamenten, wobei am meisten Phenothiazine verwandt werden. Da diese zentral im Brechzentrum als Dopamin-Rezeptor-Antagonisten wirken und als eine Nebenwirkung parkinsonoide Dyskinesien beschrieben werden, ist ihre Anwendung bei Parkinson nicht zu empfehlen. Weiterhin wirken niedrig-dosierte trizyklische Antidepressiva sowie Antihistaminika antiemetisch [Gumaste et al. 2008; Patrick et al. 2008].

Außerdem können Allgemeinmaßnahmen wie Sport und Ernährungsumstellung zur Besserung der Symptome versucht werden. Insbesondere sollte vor dem Hintergrund der Tatsache, dass Flüssigkeiten den Magen schneller verlassen als feste Speisen, der Anteil der festen Bestandteile einer Mahlzeit zugunsten der flüssigen reduziert werden. Fette sollten aufgrund ihres inhibitorischen Effekts auf die Magenentleerung ebenfalls nur in geringen Anteilen aufgenommen werden.

Es ist ersichtlich, dass die Möglichkeiten zur effizienten Behandlung der Gastroparese bisher sehr eingeschränkt sind. Eine genaue Untersuchung der zugrundeliegenden Pathomechanismen ist hierfür erforderlich.

### **1.2.5. Bedeutung der verzögerten Magenentleerung bei Parkinson**

Eine verzögerte Magenentleerung ist bei Parkinson in folgender Hinsicht relevant:

Es ist bekannt, dass eine verspätete Magenentleerung einen Einfluss auf die Medikamentenabsorption hat und so zu Fluktuationen der Serumkonzentrationen von oral verabreichten Medikamenten führen kann [Horowitz et al. 2001]. Dies spielt auch in der Parkinson-Therapie eine zentrale Rolle.

Bei medikamentös therapierten Patienten in späten Krankheitsstadien wird die Gastroparese neben zentralen Ursachen für eine reduzierte Bioverfügbarkeit von L-Dopa und den resultierenden unvorhersehbaren motorischen Wirkfluktuationen im Sinne der on-off-Phänomene und end-of-Dose-Akinesen verantwortlich gemacht [Gasser, Schulz 2007; Djaldetti et al. 1996]. L-Dopa wird im Dünndarm resorbiert und ist dort bei langer Verweildauer im Magen entsprechend später verfügbar. Hinzu kommt, dass eine Retention im Magen die Exposition gegenüber der Dopa-Dekarboxylase in der gastralen Mukosa erhöht, was die Umwandlung von Levodopa in Dopamin zur Folge hat und es somit für die intestinale Absorption nicht mehr zur Verfügung steht. Die Therapiekontrolle ist entsprechend erschwert [Pfeiffer et al. 2003; Jost et al. 1997; Evans et al. 1982; Müller et al. 2006]. Erkenntnisse über die Pathophysiologie der Magenentleerung bei Parkinson könnten entsprechende Strukturen aufdecken, an denen pharmakologische Substanzen zur Beschleunigung der Entleerung angreifen könnten.

Weiterhin ist eine verlangsamte Magenentleerung vor dem Hintergrund von Bedeutung, dass sie bereits in frühen Krankheitsstadien auftritt und, entsprechend der kürzlich postulierten Hypothese von Hawkes und Kollegen, der Beginn der Erkrankung sogar im Magen lokalisiert wird [Hawkes et al. 2007]. Um die Entstehung des IPS



besser zu verstehen, ist es also von Interesse, die Mechanismen der Magenentleerung genauer zu untersuchen.

Fragen nach dem genauen Zeitpunkt des Auftretens der verzögerten Magenentleerung im Verlauf der Erkrankung und ihrem prädiktiven Charakter für die spätere Entwicklung von Parkinson müssen in weiteren Untersuchungen noch beantwortet werden. In diesem Zusammenhang spielt die Bedeutung einer frühen Diagnose der Parkinsonerkrankung durch das Erkennen einer verzögerten Magenentleerung als nicht-motorischem Symptom möglicherweise eine Rolle. Eine frühe Diagnose würde wiederum die Etablierung neuroprotektiver Therapiestrategien ermöglichen [Jost et al. 2008].

Es wird deutlich, dass das genaue Verständnis der Mechanismen der Magenentleerung in vielerlei Hinsicht von Bedeutung ist. Auf diesem Gebiet herrschen bis heute viele Unklarheiten, was unter anderem auf mangelnde Möglichkeiten der diagnostischen Darstellung zurückzuführen ist. Dieser Sachverhalt ist Kern der vorliegenden Arbeit. Im Folgenden wird auf die diagnostischen Möglichkeiten und Perspektiven in der Darstellung der Magenentleerung eingegangen.

### **1.3. Diagnostische Methoden zur Messung der Magenentleerung**

#### **1.3.1. Einführung**

Zur Untersuchung des Magens steht im Prinzip bis heute keine einzelne Standard-Technik zur Verfügung, die für die klinische Routine generell geeignet und empfohlen ist. Vor dem Hintergrund der hohen Anzahl gastrointestinaler Erkrankungen sowie der zunehmenden Verfügbarkeit therapeutischer Strategien ist es offensichtlich, dass der Bedarf groß ist, diese diagnostische Lücke zu schließen [Ajaj et al. 2004]. Aber auch bei der Entwicklung spezifischer Therapien kann eine Detektion funktioneller Abnormalitäten, an denen Substanzen dann korrigierend eingreifen können, von Bedeutung sein [Schwizer et al. 2006]. Die Darstellung der Funktion des Magens ist von Bedeutung für ein besseres Verständnis der gastralen Physiologie und Pathophysiologie. Auf die Bedeutung der Anwendung bei Parkinson wurde bereits ausführlich eingegangen.

Es gibt verschiedene Techniken zur Untersuchung der Magenentleerung. Einige messen sogenannte Endpunkte wie die Magenentleerung, die sich aus der Kombination einer Vielzahl einzelner Funktionen des Magens zusammensetzt. Zu diesen gehören im Wesentlichen die Kontraktilität, die gastrale Akkomodation, der Druckgradient zwischen dem proximalen und distalen Magen, die myoelektrische

Aktivität und die Sekretion. Spezifischere Methoden sind hingegen geeignet, nur diese einzelnen Parameter zu erfassen [Szarka et al. 2009]. Sie erlauben es, die zugrundeliegenden Mechanismen einer verlangsamten Magenentleerung im einzelnen besser zu verstehen.

Die detaillierte Messung einzelner Komponenten ist eines der Kriterien für eine geeignete Methode. Weiterhin sollte sie sicher und nicht-invasiv sein, keine Strahlenexposition aufweisen, kostengünstig und breit verfügbar sein, mit einem geringen Zeitaufwand verbunden sein sowie reproduzierbare und exakte Messdaten liefern [Schwizer et al. 2002].

### **1.3.2.Übersicht über die Methoden**

Folgende Methoden zur Erfassung der Magenentleerung werden derzeit in der Forschung und im klinischen Alltag am häufigsten angewandt:

- Szintigraphie
- Atemtests
- Elektrogastrogramm (EGG)
- Antroduodenale Manometrie
- Kapselmessung
- Barostat
- SPECT
- Ultraschall
- MRT

Hiervon erlauben Szintigraphie, Elektrogastrogramm, antroduodenale Manometrie, Ultraschall, Barostat und MRT Aussagen über die Motilität des Magens.

Regelmäßige Anwendung zur Messung der Magenentleerung bei Parkinson fanden bisher insbesondere die Szintigraphie und der Atemtest [Hardoff et al. 2001; Goetze et al. 2005].

Die *Szintigraphie* gilt als Goldstandard zur Messung der Magenentleerung (Gentilcore et al. 2006). Sie erlaubt eine nicht-invasive, direkte Quantifizierung der Magenentleerung und ist weiterhin charakterisiert durch die Vorteile der standardisierten Datenaufnahme, Interpretation und Testmahlzeit [Szarka et al. 2009]. Bei der Szintigraphie erhalten die Probanden zunächst eine mit Technetium 99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) radiomarkierte Testmahlzeit. Anschließend werden mit einer Gamma-Kamera in definierten Zeitabständen nach Einnahme der Mahlzeit Bilder aufgenommen. So wird erfasst, wie viel Prozent der Nahrung sich zu jedem Zeitpunkt noch im Magen befindet

und die Magenentleerung kann quantifiziert werden. Auch zur Darstellung der Kontraktion kann die Szintigraphie verwendet werden. Die schlechte zeitliche und räumliche Auflösung limitiert jedoch die Anwendung in diesem Bereich [Kunz et al. 1998; Ajaj et al. 2004; Schwizer et al. 2003; Hardoff et al. 2001]. Weitere Nachteile dieser Untersuchung sind eine moderate Strahlenexposition, die erforderliche aufwendige und kostenintensive technische Ausstattung sowie eine Störanfälligkeit der Untersuchung durch Bewegungen der Probanden. Hinsichtlich der Anwendung bei Parkinson-Patienten erschwert dies die Untersuchung von Probanden in späteren Krankheitsstadien mit den hierfür charakteristischen Dyskinesien und unvorhersehbaren Motorfluktuationen und beschränkt die Anwendungsmöglichkeit somit auf Patienten in moderaten Stadien [Hardoff et al. 2001; Goetze et al. 2005, 2006; Szarka et al. 2009].

Als klassischer Vertreter der Atemtests gilt der <sup>13</sup>C-Octanoat-Atemtest (OAT). Bei diesem wird von den Probanden zunächst eine <sup>13</sup>C-markierte Testmahlzeit eingenommen. Nach Passage des Magens wird das stabile Isotop <sup>13</sup>C im Duodenum absorbiert, in der Leber metabolisiert und schließlich als <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> abgeatmet. Dieses kann in der Atemluft per Isotopen-Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Hierbei wird angenommen, dass die Magenentleerung hinsichtlich der Verstoffwechslung des <sup>13</sup>C-Octanoats der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Die Methode ist als zuverlässige, nicht-invasive Methode zur Analyse der Magenentleerungsrate von festen Bestandteilen anerkannt. Im Gegensatz zur Radioszintigraphie erlaubt sie die Untersuchung der Magenentleerung von Parkinson-Patienten in fortgeschrittenen Stadien und weist als weiteren Vorteil keine Strahlenexposition auf. Nachteile sind der hohe Zeitaufwand von circa 4 Stunden sowie die nur indirekte Messung der Magenentleerung [Goetze et al. 2005]. So gibt der Atemtest keine Auskunft über die Mechanismen, die die Magenentleerung beeinflussen, sondern stellt diese nur als Endpunkt dar.

Mit der *Elektrogastrographie* (EGG) wird mittels Oberflächenelektroden die myoelektrische Aktivität des Magens nach Einnahme einer Testmahlzeit gemessen. Die Elektroden werden über dem Epigastrium befestigt und die Signale mehrkanalig aufgenommen. Erfasst werden postprandial die mittlere Signal-Amplitude, der Signal-Anstieg sowie die myoelektrische Frequenz, für die der Normwert 2-4 cycles/Minute (cpm) gilt [Szarka et al. 2009]. Für das EGG spricht die Nicht-Invasivität, die gute Tolerierbarkeit und die einfache Durchführung. Soykan und Kollegen wandten diese Methode bei an Parkinson Erkrankten an. Jedoch gilt auch hier, dass die Anwendbarkeit bei Parkinson-Patienten eingeschränkt ist, da es durch Bewegungen zu Artefakten kommen kann [Soykan et al. 1999]. Weitere Nachteile sind hohe Kosten zur

Anschaffung und Wartung des Equipments sowie Unklarheiten über die ideale Elektrodenlage und deren Beeinflussung des gemessenen Signals. Die gemessenen Daten korrelieren außerdem nicht zufriedenstellend mit der Kontraktion [Ajaj et al. 2004]. Zusammenfassend dient das EGG derzeit vornehmlich als ergänzende Untersuchung bei der Beurteilung der Magenentleerung [Szarka et al. 2009].

Bei der *antroduodenalen Manometrie* werden mittels eines manometrischen Katheters intragastral und duodenal Sonden zur Druckmessung platziert. Hierbei werden intraluminale Druckveränderungen auf peristaltische Kontraktionen zurückgeführt. Diese Assoziation besteht jedoch insbesondere für die okklusiven Kontraktionen der interdigestiven Phase, die postprandiale Phase mit den in ihr vorherrschenden nicht-okklusiven peristaltischen Wellen kann nicht beurteilt werden. [Schwizer et al. 2003]. Die Methode liefert nur eine indirekte Darstellung der Kontraktilität, ist technisch sehr anspruchsvoll, zeitintensiv, zudem invasiv und nur zum Teil quantitativ, weshalb die Indikationen limitiert sind [Szarka et al. 2009]. Eine regelhafte Anwendung zur Einschätzung der Magenmotilität bei Parkinson-Patienten findet nicht statt.

Mittels einer verschluckbaren *Kapsel* können die Magenentleerungszeit sowie die Passagezeit für den gesamten Magen-Darm-Trakts gemessen werden. Weiterhin können die pH-Werte des Magens, die Temperatur und der intraluminale Druck gemessen werden. Das Prinzip dieser Methode ist, dass der Patient eine Kapsel schluckt, die über fünf Tage Daten sammelt, die dann mit einem Gerät ausgelesen werden. Vorteile sind die einfache, ambulante Durchführung der Untersuchung, bei der der Patient sich normal bewegen kann, das Fehlen von Radioaktivität, die Möglichkeit zwischen normaler und verzögerter Magenentleerung zu unterscheiden sowie die große Bandbreite an untersuchten Magen-Darm-Abschnitten und Eigenschaften. Nachteil ist insbesondere die hohe unvorhersehbare Variabilität des Entleerungszeitpunkts der Kapsel aus dem Magen, was uneinheitliche Messergebnisse von fraglicher Validität und Signifikanz zur Folge hat. Weiterhin ist nicht bekannt, inwieweit die Retention der Kapsel gesundheitliche Folgen haben könnte. Der klinische Nutzen sowie die Korrelation mit Symptomen sind bisher nicht ausreichend untersucht, weshalb alles in allem auch diese Methode bisher nicht zu den Routineuntersuchungen gehört [Szarka et al. 2009]. Ein Vorteil zur Anwendung bei Parkinson-Patienten wäre allerdings, dass die Artefakte durch Bewegungen vergleichbar mit anderen Methoden vernachlässigbar sind.

Der *Barostat* ist ein Vertreter der sogenannten Ballon-Methoden und stellt den Goldstandard zur Messung der Akkomodation des Magens dar [Szarka et al. 2009]. Er gilt als Referenzmethode zur Beurteilung der proximalen Magenbeweglichkeit [de Zwart et al. 2002]. Mit ihm wird der intragastrale Druck und das Volumen gemessen,

indem ein Ballon in den Magen eingebracht wird. Dieser wird aufgepumpt und die Akkomodations-Reaktion des Magens wird aufgezeichnet. Diese Methode ist invasiv und unkomfortabel für die Patienten und zudem störanfällig durch iatrogene Aufdehnung der Magenwand mit entsprechend induzierter Reaktion des Magens und folglich Beeinflussung der Messergebnisse. Die Methode bleibt der Forschung vorbehalten [Schwizer et al. 2002; Szarka et al. 2009].

Bei der *SPECT* wird entsprechend des Prinzips der Szintigraphie ein Radionuklid (20 mCi  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat) injiziert und die emmetierte Strahlung mit einer Gamma-Kamera aufgenommen. Anschließend werden 3D-Bilder des Magens rekonstruiert. Durch neue Messmethoden lässt sich mit der *SPECT* gleichzeitig sowohl die Magenentleerung als auch das Volumen messen. Dennoch ist die Anwendung der Methode weitestgehend für Forschungszwecke limitiert, was auf die Strahlenbelastung und die geringe Verfügbarkeit der technischen Ausstattung zurückzuführen ist. [Szarka et al. 2009].

Der *Ultraschall* ist eine weitere Methode zur Erfassung der Magenmotilität. Er stellt eine nicht-invasive, keine Strahlenexposition aufweisende, kostengünstige und gut verfügbare Methode dar. Es existieren zahlreiche Varianten dieser Untersuchung, wesentlich ist die Unterteilung in zweidimensionale (2D) – bzw. dreidimensionale (3D) Darstellungen. Es lassen sich die Akkomodation des Magens, die Magenentleerung, mittels Duplex-Doppler der transpylorische Fluss und peristaltische okklusive und nicht-okklusive antrale Kontraktionen messen [Schwizer et al. 2002, 2006]. Wesentlicher Nachteil der zweidimensionalen Methoden ist die nur indirekte Art der Darstellung. Neuere Untersuchungen kombinieren den konventionellen Ultraschall mit der Messung der Position und Orientierung (POM, position and orientation measurement) und ermöglichen damit die 3D-Darstellung des Magens und somit durch genauere Volumenmessung eine präzisere Bestimmung der Magenentleerung. Nachteil ist, dass die Methode eine technische Herausforderung darstellt und POM- Apparate nicht gut verfügbar sind. Weitere Nachteile des Ultraschalls sind die Untersucherabhängigkeit, die oft unbefriedigende Bildqualität und die bisherige Limitation vornehmlich auf die Untersuchung der Entleerung von flüssigen Mahlzeiten. [Gentilcore et al. 2006; Schwizer et al. 2002; Szarka et al. 2009]. Zusammenfassend gilt auch der Ultraschall nicht als Methode der Wahl zur Untersuchung der Magenentleerung.

Weiteren Techniken wie der Impedanzmessung oder Aspirationstechniken kommt in der aktuellen Literatur keine Bedeutung mehr zu, auf sie soll deshalb hier nicht weiter eingegangen werden.

In der *MRT* wird derzeit großes Potential für die zukünftige Verwendung in der Diagnostik der Funktion des Magens gesehen [Szarka et al. 2009; Schepper et al.

2004]. Sie weist im Vergleich zu anderen Methoden nicht nur wenig Nachteile auf, sondern ist darüber hinaus in der Lage den Magen und seine Funktionen besonders detailreich und ausführlich darzustellen. Sie wird im folgenden Abschnitt beschrieben.

## **1.4. Die Magnetresonanztomographie**

### **1.4.1. Allgemeine Einführung**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, mit dem Schnittbilder des menschlichen Körpers in beliebiger Orientierung erzeugt werden können. Im Vergleich zur Computertomographie (CT) und anderen Verfahren, die mit Röntgenstrahlen oder anderer ionisierender Strahlung arbeiten, besteht bei der MRT-Untersuchung nach bisherigem Kenntnisstand kein gesundheitliches Risiko. Die MRT-Technik basiert auf der Anregung von Wasserstoffkernen im Körper mit Hilfe von starken Magnetfeldern sowie elektromagnetischen Wechselfeldern. Die angeregten Atome senden dann elektromagnetische Felder aus, die vom Gerät empfangen und in die MR-Bilder umgesetzt werden. Die MRT weist einen hohen Weichteilkontrast auf und dient somit insbesondere der Darstellung von Struktur und Funktion der Gewebe und Organe. Einfluss auf die Bildgebung haben im wesentlichen die folgenden gewebeabhängigen Parameter: Die Protonendichte, die Spin-Gitter-Relaxationszeit T1 und die Spin-Spin-Relaxationszeit T2.

Erstmalig zur Bildproduktion wurde die MRT 1973 von Lauterbach angewandt [Schwizer et al. 2006]. Vorteile der MRT sind insbesondere die bessere Darstellbarkeit vieler Organe im Vergleich zu anderen radiologischen Methoden bei sehr hoher Auflösung und Detailerkennbarkeit unter Verzicht auf Strahlenexposition. Neue Entwicklungen erlauben die Darstellung von Bewegungen von Organen in Echtzeit durch eine deutliche Verkürzung der für eine Aufnahme benötigte Zeitspanne. Das Prinzip der Echtzeit-Aufnahmen liegt auch den MRT-Untersuchungen dieser Arbeit zugrunde.

Als Limitation in der Anwendung der MRT gelten insbesondere die Kontraindikationen, die sich aus dem starken Magnetfeld ergeben. Hierzu gehört beispielsweise das Tragen von Herzschrittmachern, implantierter Gefäßclips aus ferromagnetischem Material oder Cochleaimplantate [Thurn et al. 1998].

### **1.4.2. MRT des Magens**

#### **Einführung**

Alle derzeit angewandten Methoden zur Untersuchung des Magens weisen verschiedene Nachteile auf und sind in der Datenerhebung unzureichend. Die MRT vereint ein geringes Nebenwirkungsprofil mit der Fähigkeit der komplexen Messung der Eigenschaften des Magens, die bisher nur durch eine Kombination einzelner Methoden gelang. Sie gilt somit als neue, vielversprechende Methode für die Untersuchung des Magens [Schwizer et al. 2006].

#### **Parameter**

Mit der MRT ist es möglich, einzelne Komponenten der Magenfunktion zu untersuchen. Sie erlaubt neben der Darstellung der Magenentleerung und der gastroduodenalen Motilität auch die Beurteilung der Akkomodation, der Sekretion, der intragastralen Nahrungsverteilung und der anatomischen Verhältnisse der Magenwand. Druckmessungen sind mittels MRT bisher nicht möglich [Ajaj et al. 2004; Schwizer et al. 2003, 2006]. Die Magenentleerung wird mittels dreidimensionaler Aufnahmen über die Erfassung des intragastralen Volumens und dessen Abnahme im Zeitverlauf bestimmt. Die Darstellung der Magenmotilität erfolgt mittels zweidimensionaler Real-Time (Echtzeit)-Sequenzen [Ajaj et al. 2004]. Laufende Studien untersuchen, wie man einzelne MRT-Sequenzen zur Untersuchung des Volumens und der Motilität untereinander und mit Messungen des Drucks derart kombinieren kann, dass ein globaler Blick auf die Magenfunktion ermöglicht wird [Schwizer et al. 2006].

Da im Rahmen dieser Arbeit nur die Erfassung der Magenmotilität stattgefunden hat, werde ich diese im Folgenden unter Vernachlässigung der anderen Komponenten hervorheben.

#### **Entwicklung**

Ausgehend von den dargestellten Vorzügen wurde das MRT schon in der Vergangenheit mehrfach als Untersuchungsmethode für den Magen propagiert. Die Darstellbarkeit des Magen-Darm-Trakts mittels MRT war allerdings lange Zeit unbefriedigend, da durch Atembewegungen Artefakte entstanden und es auf Grund langer Akquisitionszeiten nicht möglich war Aufnahmen während des Luftanhaltens zu machen. Entsprechend waren 1992 erste Ansätze von Schwizer und Kollegen zur Untersuchung des Magens mittels MRT wenig erfolgreich. Die Qualität der im Rahmen dieser Studie gewonnenen Bilder war unbefriedigend und mit den Ergebnissen der Szintigraphie nicht ausreichend zu korrelieren. Im Zuge des enormen

wissenschaftlichen Fortschritts auf dem Gebiet der MRT in den nachfolgenden Jahren erlaubte die Entwicklung immer kürzerer Akquisitionzeiten die Organdarstellung in Echtzeit. Auch die Ermöglichung der dreidimensionalen Darstellung zur Volumenerfassung und die immer bessere Bildauflösung eröffneten neue diagnostische Optionen. 1998/9 zeigten schließlich Kunz und Kollegen, dass die MRT eine geeignete Methode darstellt um die Magenentleerung und Magenmotilität zu messen. Die Untersuchungen der Magenmotilität basierten hierbei auf dynamischen Aufnahmen mit einer Akquisitionszeit von 1 Sekunde pro Bild [Kunz et al. 1998, 1999; Ajaj et al. 2004].

### **Darstellung der Magenmotilität**

Inzwischen werden Akquisitionszeiten von weniger als einer Sekunde pro Bild verwandt. Diese Aufnahmen ermöglichen die genaue Verfolgung der gastralen Kontraktionswellen in ihrem Verlauf durch den Magen von proximal nach distal. Durch die Analyse der Bilder können die peristaltischen Wellen im Detail auf Ursprung, Frequenz, Geschwindigkeit, Kontraktionstiefe und weitere Eigenschaften untersucht werden. Die Ebenen bei diesen Untersuchungen sind grundsätzlich oblique in Längsrichtung des Magens ausgerichtet. Als Sequenzen werden beispielsweise balancierte Fast Field Echo (FFE)- oder TrueFisp-Sequenzen verwandt [Schwizer et al. 2006].

Die bei dieser Studie verwandte Sequenz ist als zweidimensionalen Gradientenecho (GE) – Sequenz durch hohe zeitliche und räumliche Auflösung gekennzeichnet und ermöglicht die Darstellung von Organen in Echtzeit. TrueFisp -Sequenzen stellen eine Weiterentwicklung der Fisp-Sequenzen dar, die ursprünglich zur Bildgebung des Herzens konzipiert wurden, und sind durch eine im Vergleich bessere Bildqualität und kürzere Aufnahmezeiten gekennzeichnet [Ajaj et al. 2004]. Mit GE-Sequenzen können bei kurzer Repetitionszeit und kurzer Echozeit Bilder mit weniger als 1 Sekunde Messzeit angefertigt werden. Diese schnellen Bildsequenzen erlauben eine Datenakquisition in so kurzer Zeit, dass sie für dynamische Studien geeignet sind. Zur Reduktion von Bewegungsartefakten kann eine Atemtriggerung eingesetzt werden [Thurn et al. 1998].

### **Evaluierung**

Die MRT zur Untersuchung des Magens wurde in einigen Studien bereits erfolgreich gegen andere Methoden evaluiert. De Zwart und Kollegen verglichen sie mit dem Barostat als Goldstandard für die Evaluation der proximalen gastalen Motilität insbesondere der Akkomadation. Es zeigte sich, dass die MRT nicht nur die gleichen



Ergebnisse lieferte und dies bei geringerer Belastung, sondern darüber hinaus auch den ganzen Magen darstellte und zusätzliche Informationen über die Kontraktilität lieferte [de Zwart et al. 2002]. Eine erfolgreiche Validierung der MRT mit der Szintigraphie als Goldstandard zur Messung der Magenentleerung von festen und flüssigen Speisen wurde ebenfalls durchgeführt [Feinle et al. 1999].

Studien zeigten weiterhin, dass die MRT reproduzierbare Ergebnisse in der Evaluation der Magenentleerung und antralen Motilität liefert. Sie zeigten eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen den Untersuchern [Carbone et al. 2009; Marciani et al. 2001].

Darüber hinaus wird in Studien untersucht, wie einzelne Zusammenhänge und Teilaspekte der Magenentleerung mittels MRT dargestellt werden können. So wurde beispielsweise die Fähigkeit der MRT zur Darstellung der Entleerung von sowohl festen als auch flüssigen Speisen vielfach untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die MRT geeignet ist die Magenentleerung- und motilität für beide Zustandsformen zu ermitteln [Kunz et al. 1999; Feinle et al. 1999]. Weiterhin wurde geprüft, inwieweit sich die MRT explizit zur Darstellung einzelner Magenabschnitte eignet. So zeigten Marciani und Kollegen, dass die MRT eine exakte Methode zur Beurteilung der antralen Motilität ist [Marciani et al. 2001].

Neben diesen Untersuchungen der Physiologie haben neuere Arbeiten inzwischen auch den Wert der MRT im klinischen Alltag für die Diagnose von Motilitätsstörungen und zum Therapiemonitoring demonstriert. Ajaj und Kollegen quantifizierten mittels Echtzeit-MRT die Effekte von Motilitäts-modifizierenden Substanzen auf die Motilität [Ajaj et al. 2004]. Einflüsse von Medikamenten auf die Magenentleerung bei Patienten mit diabetischer Gastroparese wurden mittels MRT von Borovicka und Kollegen untersucht [Borovicka et al. 1999; Schwizer et al. 2006].

Bei Parkinson-Patienten wurde die MRT zur Untersuchung des Magens bisher nicht angewendet.

Der Gewinn weiterer Erfahrung und Validierung ist notwendig um die MRT im klinischen Alltag zu etablieren.

### **1.5. Ziel der Arbeit**

Es soll untersucht werden, ob die Echtzeit-MRT eine geeignete Methode zur Untersuchung einer reduzierten Magenmotilität bei Patienten mit IPS darstellt.

Es ist bekannt, dass IPS- Patienten eine verzögerte Magenentleerung aufweisen und dass sie in verschiedener Hinsicht eine Bedeutung für die Erkrankung hat. Folglich ist die Etablierung einer Methode zur detaillierten Darstellung der Magenentleerung von Interesse um Erkenntnisse über die Magenphysiologie und –pathophysiologie bei Parkinson zu gewinnen.

Weiterhin werden im Rahmen der vorliegenden Studie klinische Merkmale mittels standardisierter Fragebögen und klinischer Untersuchung erhoben, um mögliche Korrelationen zu den Parametern der Magenmotilität herstellen zu können.

Die Studie dient als Pilotstudie dem Gewinn erster Daten und soll Impulse für die Aufgabenstellung zukünftiger Studien geben.

## **2. PROBANDEN UND METHODEN**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine diagnostische Pilotstudie, die im Zeitraum von Februar 2008 bis Juli 2008 an der Klinik für Neurologie und der Klinik für Strahlendiagnostik der Philipps-Universität Marburg durchgeführt wurde.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg geprüft und befürwortet.

### **2.1. Probanden**

Es wurden insgesamt 20 Probanden in die Studie eingeschlossen, davon waren 10 gesunde Kontrollpersonen und 10 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom entsprechend der Diagnosekriterien der British Brain Bank für die klinische Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms [Hughes et al. 1992].

#### **2.1.1. Rekrutierung**

Die Auswahl der Patienten für die Studie erfolgte über den Patientenpool der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg. Die gesunden Kontrollpersonen wurden per Aushang gesucht. Die Auswahl der Kontrollgruppe erfolgte vornehmlich nach den Matching - Parametern Alter, Geschlecht und BMI.

Alle Probanden wurden schriftlich und mündlich ausführlich über das Ziel und den Ablauf der Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zu der Teilnahme an der Studie. Im Falle von entstandenen Fahrt – und/oder Übernachtungskosten wurden diese von der Klinik erstattet. Die Probanden konnten gemäß der Deklaration von Helsinki die Studie zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen abbrechen. Alle Probandendaten wurden anonymisiert.

## 2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

### Einschlusskriterien

Allgemeine Einschlusskriterien waren:

- männliche und weibliche Personen im Alter von 18 bis 80 Jahren
- Fähigkeit, Risiken und Komplikationen der Untersuchungen zu verstehen und zu beurteilen
- schriftliches Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an der Studie

Zusätzliche Einschlusskriterien für Patienten waren:

- Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms entsprechend der Kriterien der British Brain Bank für die klinische Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms [Hughes et al. 1992].

### Ausschlusskriterien

Allgemeine Ausschlusskriterien waren:

- Vorliegen von endokrinologischen oder gastrointestinalen Erkrankungen, die die Magenentleerung nach aktuellem Wissensstand beeinflussen könnten, z.B. Z.n. operativen Eingriffen im Bereich des Magendarmtraktes, Diabetes mellitus, Leber- oder Schilddrüsenfunktionsstörungen.
- Einnahme von Medikamenten innerhalb der letzten 28 Tage, welche die Motilität des Magendarmtraktes beeinflussen. Hierunter fallen: Domperidon, Metoclopramid, Anticholinergika [wie z.B. Pirenzepin, Biperiden, Metixen, Butylscopolamin] sowie sämtliche trizyklische Antidepressiva.
- Nicht einwilligungsfähige Personen
- Schwangere Frauen
- Vorliegen einer Kontraindikation für die Durchführung einer MRT-Untersuchung, z.B. das Tragen von Herzschrittmachern, Neurostimulatoren, Kochleaprothesen etc.

Zusätzliche Ausschlusskriterien für Patienten waren:

- Vorliegen einer anderen neurodegenerativen Erkrankung als einem IPS
- Therapie mit Dopaminagonisten mit einer Halbwertszeit von >12 Stunden, z.B. Cabergolin

Zusätzliche Ausschlusskriterien für Kontrollpersonen waren:

- Vorliegen eines IPS entsprechend der Kriterien der British Brain Bank für die klinische Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms [Hughes et al. 1992]. oder einer anderen neurodegenerativen Erkrankung

## 2.2. Versuchsdurchführung

### 2.2.1. Untersuchungsablauf

Nach telefonischer Kontaktaufnahme zu möglichen Probanden oder Rekrutierung in der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg wurde nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die Studie im Fall einer Zusage als Proband ein Termin für die MRT Untersuchung vereinbart.

Am Untersuchungstag erschienen die Probanden um 8.00 Uhr nüchtern, d.h. letzte Nahrungsaufnahme mindestens 8 Stunden zurückliegend. Parkinsonpatienten wurden im definierten „Off“ untersucht, d.h. die letzte Einnahme von Parkinsonmedikamenten erfolgte vor mindestens 12 Stunden. Anschließend erfolgte die Einnahme der Testmahlzeit, die aus einem Spiegelei, einem Brötchen, Butter sowie 250ml Wasser bestand. Die Probanden wurden instruiert die Mahlzeit innerhalb von 15 Minuten einzunehmen. Die MRT sollte im Abstand von 90 Minuten zur Testmahlzeit erfolgen.

Im Rahmen der klinischen Charakterisierung, die zwischen Testmahlzeit und MRT durchgeführt wurde, fand eine ausführliche Anamnese, eine neurologische und körperliche Untersuchung sowie die Erhebung folgender Ratingskalen und Fragebögen statt: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Mini Mental Status Test (MMST), Hoehn and Yahr Staging of Parkinson's Disease (H&Y) und Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA).

Alle Probanden haben die Untersuchungen gut überstanden, ein vorzeitiger Abbruch fand durch keinen Probanden statt.

### 2.2.2. Fragebögen

In diesem Abschnitt werden die erhobenen Fragebögen und Ratingskalen näher erläutert (siehe Anhang).

Die *Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)* ist eine Fremdbeurteilungsskala, die der Quantifizierung von Symptomen des Morbus Parkinson dient und somit eine geeignete Methode zur Beurteilung des Ausmaßes der Erkrankung darstellt. Es wurden Teil I, II und III erhoben. In Teil I werden Fragen zu kognitiven Funktionen, Verhalten und Stimmung erhoben um eine Vorstellung der psychischen Situation des Patienten zu erhalten. Teil II befasst sich mit dem Bereich „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und deren Beeinträchtigung durch die Erkrankung. Hierbei werden beispielsweise Fragen nach Sprache, Handschrift, Schneiden von Speisen, Anziehen oder Hygiene behandelt. In Teil III wird der motorische Status erhoben. Jede Frage ist mit einem Punktwert von 0-4 zu beantworten. 0 steht für das Fehlen eines Symptoms, bzw. der normalen Ausprägung eines Merkmals. Die

maximale Stärke wird mit 4 angegeben. In Teil I können 0 bis 16 Punkte, in Teil II 0 bis 52 Punkte und in Teil III 0 bis 56 Punkte erreicht werden. Die Patienten wurden in der Off-Phase untersucht.

Nach *Hoehn and Yahr* findet eine Stadieneinteilung von 1 bis 5 anhand einer einfachen Skala statt (Hoehn and Yahr Staging of Parkinsons´ Disease (H&Y)).

Mit dem *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)* werden kognitive Dysfunktionen sowie affektive Störungen bei Parkinson-Patienten erfasst. Er besteht aus zwei Abschnitten: Dem kognitiven Testteil, der unter anderem Paarassoziationslernen und visuell-räumliche Aufgaben enthält, und dem Stimmungsfragebogen. Bei diesem findet eine Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich dem möglichen Vorliegen einer Depression statt [Jost et al. 2008]. Im kognitiven Testteil können maximal 30 Punkte erreicht werden. Werte ab 18 Punkten sprechen für Leistungen im Normbereich. Im Stimmungsteil ist das Vorliegen einer depressiven Stimmungslage bei mehr als 4 Punkten wahrscheinlich.

Der *Mini Mental Status Test (MMST)* macht eine Aussage über die kognitive Beeinträchtigung der Probanden. Es werden Fragen zu den Bereichen Orientierung, Merk – und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechenfähigkeit sowie Sprache gestellt. Insgesamt können 30 Punkte erreicht werden.

Der Grenzwert zum Hinweis auf das Vorliegen einer kognitiven Beeinträchtigung liegt bei 23 Punkten.

Schließlich wurde nach dem Vorliegen dyspeptischer Beschwerden innerhalb der letzten vier Wochen gefragt. Zu diesen zählten folgende 4 Symptome: Epigastrische Schmerzen, frühes Sättigungsgefühl/Völlegefühl, Aufstoßen und Übelkeit/Erbrechen.

Anhand der umfassenden klinischen Charakterisierung konnte neben deren eigentlichem Zweck der Datenerhebung gesichert werden, dass die Probanden in der körperlichen und geistigen Verfassung waren um an der Studie teilzunehmen.



**Abbildung 4.** MRT-Gerät der Firma Siemens. Aus: [http://w1.siemens.com/press/pool/de/pp\\_med/2007/medmr200710012-01-072dpi.jpg](http://w1.siemens.com/press/pool/de/pp_med/2007/medmr200710012-01-072dpi.jpg). Letzter Zugriff: 07.10.09

### 2.2.3. Magnetresonanztomographie

#### 2.2.3.1. Messtechnik

Die Untersuchungen wurden mit einem klinischen MRT – Gerät (Magnetom Sonata; Siemens Medical Systems, Germany, 1,5 Tesla, 40mT/m Gradient) durchgeführt. Für die Aufnahmen wurde eine Body-phased-array Empfangsspule mit acht Elementen auf das Abdomen der Probanden gelegt, sodass der Magen im Zentrum der Spule lag. Die Probanden wurden in Rückenlage kopfvoran gelagert. Eine Kontrastmittelgabe fand nicht statt. Es wurde der ganze Magen abgebildet.

Zunächst wurden Lokalisierungsaufnahmen des Magens in drei Ebenen gemacht, in transversaler, coronarer und sagittaler Ausrichtung (Field of View (FoV) 400 Millimeter (mm) x 400 mm, Matrix: 256 x 512, Schichtdicke (SD): 10 mm, 1 Schicht, Echozeit (TE): 5 Millisekunden (msec), Repetitionszeit (TR): 15 msec, Flipwinkel (FA) 69°).

Anschließend wurden zur Bildgebung folgende True-FISP-Sequenzen durchgeführt: Statische Aufnahmen in sagittaler und transversaler Ausrichtung sowie coronar oblique in Längsrichtung des Magens (FoV: 225 mm x 300 mm, Matrix: 330 x 512, SD: 5 mm, 1 Schicht, TE: 2,15 msec, TR: 4,3 msec, Bildanzahl: 30) und dynamische Untersuchungen in den Ausrichtungen transversal oblique und sagittal oblique ebenfalls in Längsrichtung des Magens (FoV: 250 mm x 250 mm, Matrix 440 x 512, SD: 10 mm, 1 Schicht, TE: 2,15 msec, TR: 4,3 msec, FA: 69°, Bildanzahl: 25). Diese wurden je zweimal durchgeführt, davon einmal unter Luftanhalten und einmal atemgetriggert zur Reduktion von Bewegungsartefakten. Für die Atemtriggerung wurde eine Navigationssequenz auf das rechte Zwerchfell platziert und so die

Atemexkursionen aufgezeichnet. Pro Atemzyklus wurde an einem definierten Punkt in Inspiration eine von 25 Aufnahmen gemacht (siehe Abb. 1). Die Aufnahmedauer je Bild betrug bei den dynamischen Sequenzen 0,92 Sekunden. Die nicht-atemgetriggerten Untersuchungen dauerten 23 Sekunden, die der atemgetriggerten in Abhängigkeit von der Atemfrequenz des Probanden 1 bis 5 Minuten. Die Gesamtmessdauer betrug je nach Proband zwischen 10 und 15 Minuten.

#### **2.2.3.2. Bildanalyse**

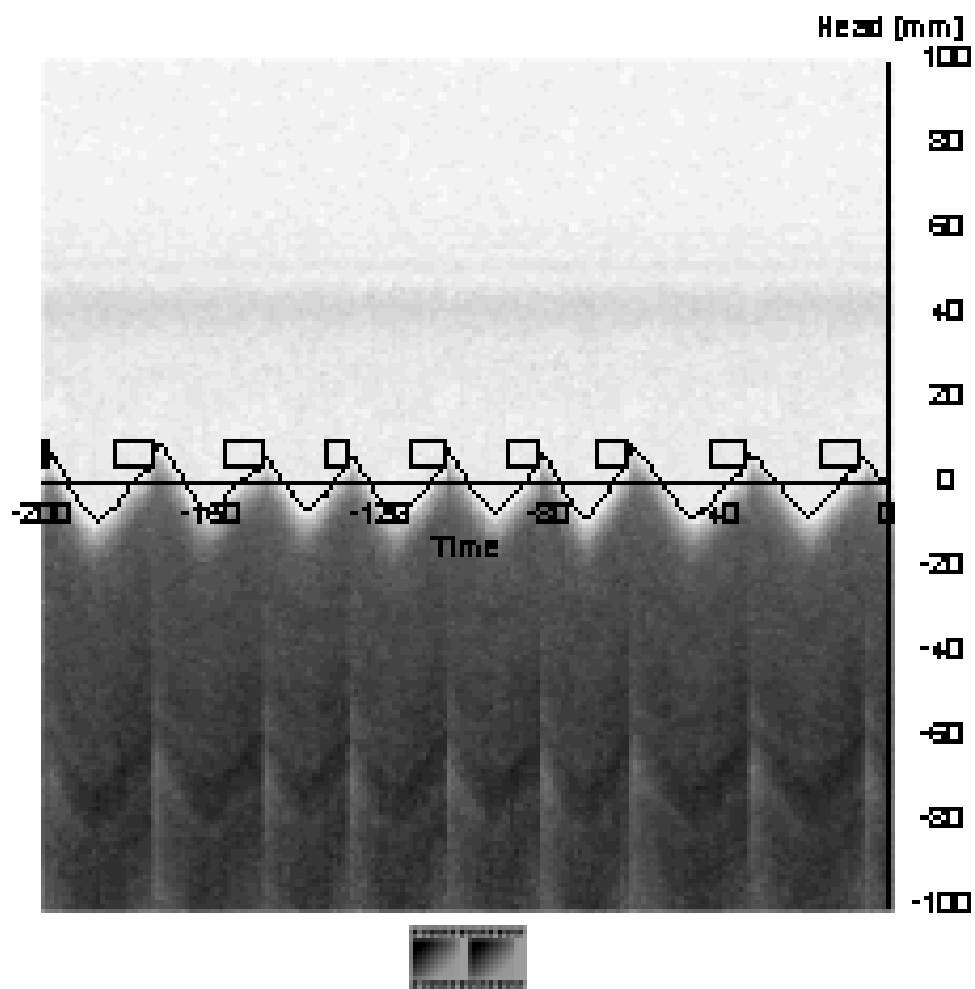
Zur quantitativen und qualitativen Analyse der Primärdaten wurde das picture archiving and communication system (PACS) IMPAX® (Agfa, HelthCare, Köln, Germany) verwandt.

Die einzelnen Wellen konnten in ihrem Verlauf von proximal nach distal zum Pylorus verfolgt und ausgemessen werden [siehe Abb. Verlauf peristaltische Welle].

Als zentraler Parameter wurde der gastric motility index (GMI) als ein Maß für die Motilität des Magens berechnet. Er wird durch folgende Formel ausgedrückt.

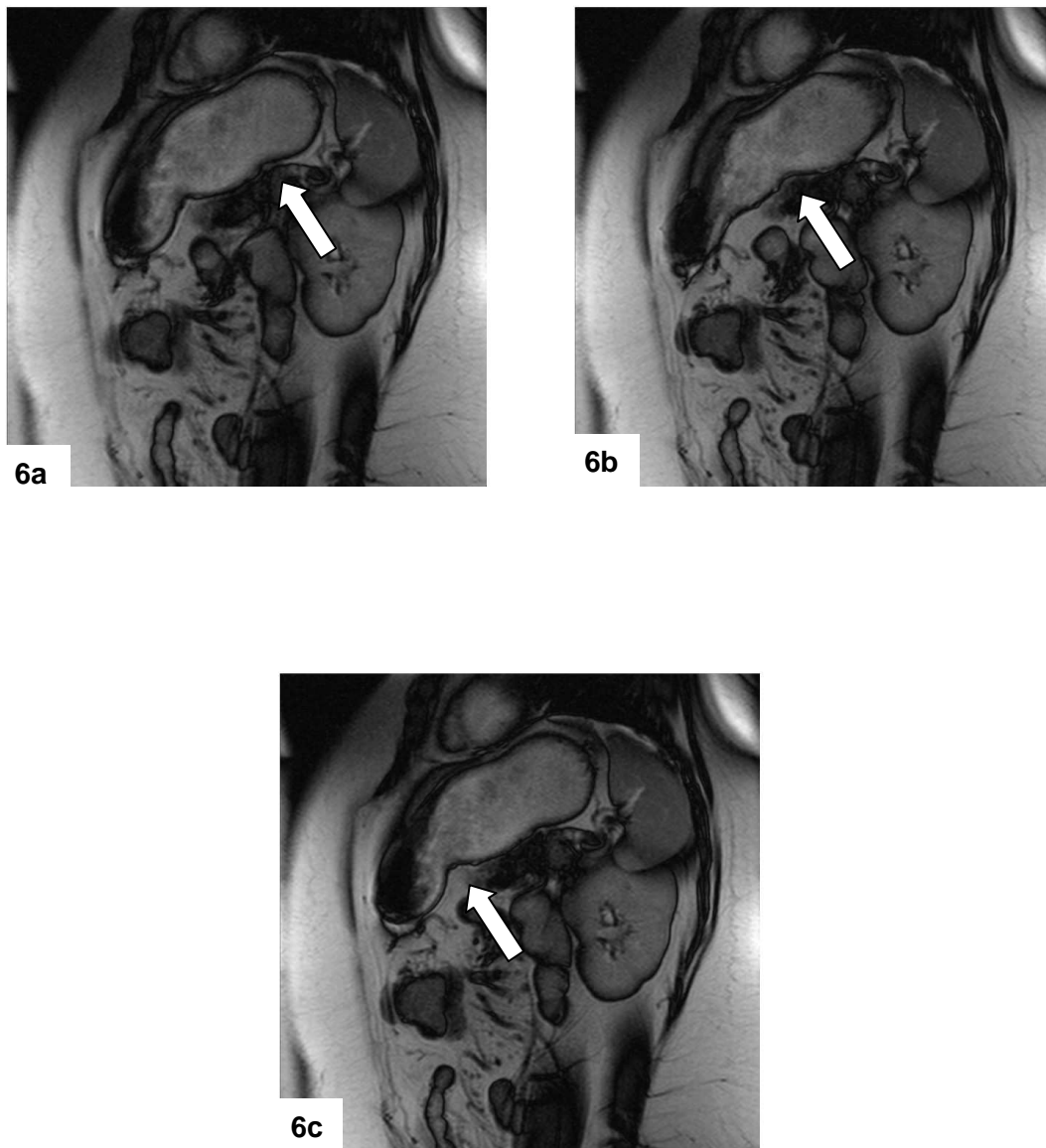
$$\text{GMI [mm}^2/\text{s]} = \Delta X / \Delta t \times \Delta d$$

Die einzelnen Parameter wurden jeweils in den vier dynamischen Sequenzen in der transversalen und sagittalen Ebene ermittelt. Für jede peristaltische Welle wurde zunächst  $\Delta X$  [mm] bestimmt.  $\Delta X$  beschreibt die Distanz einer Welle, die sie während des Zeitintervalls  $\Delta t$  [s] zurücklegt. Anstatt ein festes Zeitintervall für die Berechnung zu benutzen, wurde  $\Delta t$  für jede einzelne peristaltische Welle festgelegt. Der Quotient von  $\Delta X$  und  $\Delta t$  beschreibt die Geschwindigkeit  $v$  [mm/s] einer peristaltischen Welle. Für jede peristaltische Welle wurde die maximale Kontraktionstiefe bestimmt und diese Amplitude als Distanz zwischen dem tiefsten Punkt der peristaltischen Welle und einer Linie, die die Magenwand an den zwei Endpunkten der peristaltischen Welle verbindet ausgemessen ( $\Delta d$  [mm]). Für die drei Parameter  $\Delta d$ , GMI und  $v$  wurde schließlich der Mittelwert aus den jeweiligen Werten der sagittalen und der transversalen Ebene errechnet [siehe Abb. 6 und 7].

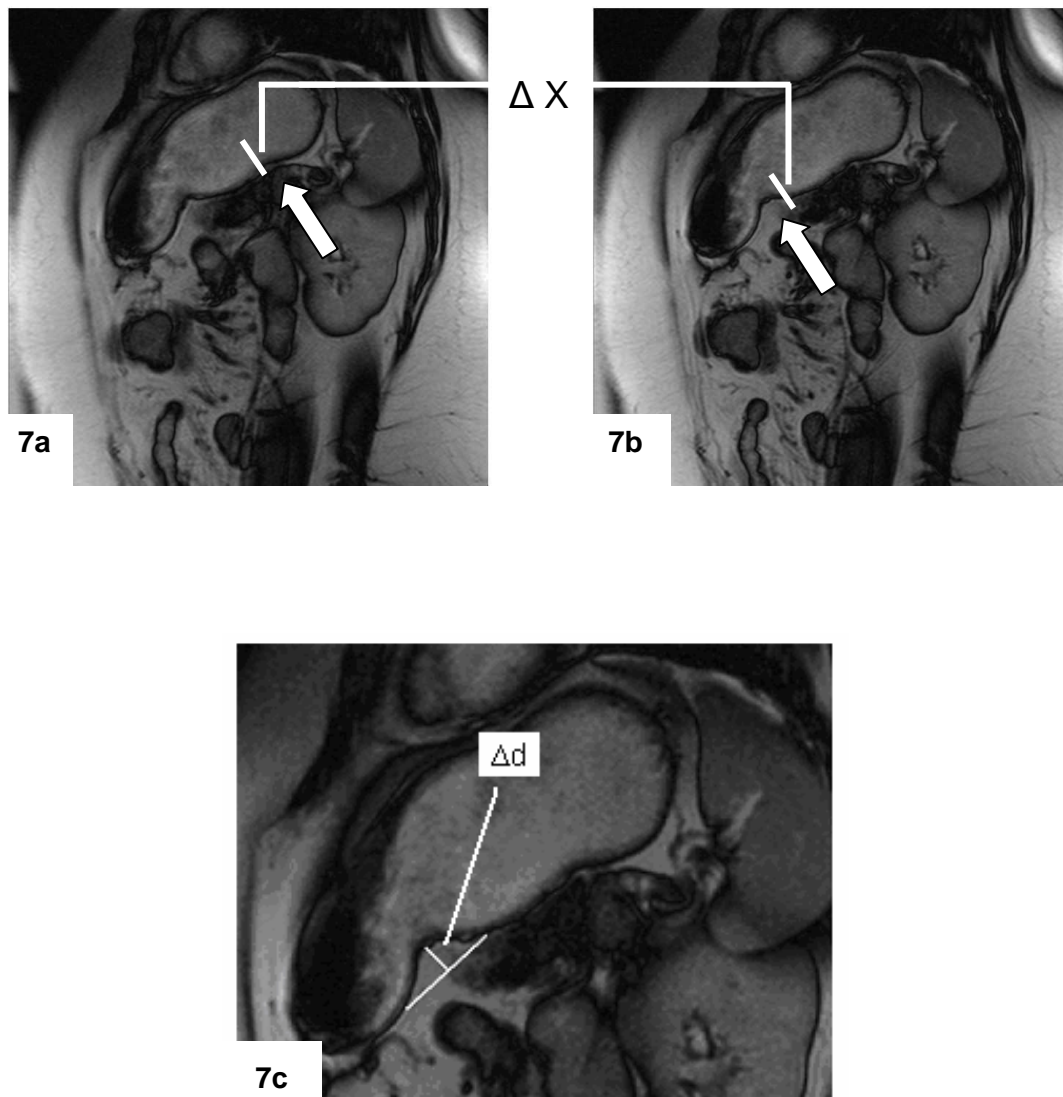


**Abbildung 5.** Darstellung der Atemtriggerung. Es sind die Atemexkursionen im Zeitverlauf dargestellt, wobei die steigenden Schenkel die Inspiration und die fallenden die Expiration abbilden. Die Rechtecke zeigen den Zeitraum an, in dem theoretisch eine Aufnahme möglich ist, d.h. wann die Zwerchfellposition so ist, dass sie in das voreingestellte Fenster passt.





**Abbildung 6.** Ausschnitt aus einer zweidimensionalen TrueFISP-Sequenz in sagittaler Ausrichtung oblique in Längsrichtung des Magens. Die Bilder a-c zeigen den Verlauf einer peristaltischen Welle in Richtung des Pylorus (siehe weiße Pfeile) beim selben Probanden.



**Abbildung 7.** Ausschnitt aus einer zweidimensionalen TrueFISP-Sequenz in sagittaler Ausrichtung oblique in Längsrichtung des Magens. Die Bilder a und b zeigen den Anfang- und Endpunkt einer peristaltischen Welle beim selben Probanden (weiße Pfeile). Zur Ermittlung der zurückgelegten Strecke  $\Delta X$  wurde zwischen den Scheitelpunkten dieser beiden Punkte eine gerade Linie gezogen und die Entfernung in mm gemessen.  $\Delta t$  wurde für jede einzelne Welle bestimmt um dann aus den beiden Parametern die Geschwindigkeit  $v [\Delta X / \Delta t]$  zu ermitteln. Bild c zeigt die Messung der Amplitude der peristaltischen Welle  $\Delta d$ . Hierbei wird die Distanz zwischen dem tiefsten Punkt der peristaltischen Welle und einer Linie, die die Magenwand an den zwei Endpunkten der peristaltischen Welle verbindet, ausgemessen.

### 2.3. Studiendesign und Statistische Auswertung

Die vorliegende Studie wurde als diagnostische Pilotstudie konzipiert. Es wurden 20 Probanden in die Studie eingeschlossen. Ziel der Studie war es, Unterschiede zwischen den beiden Probandengruppen hinsichtlich der Magenmotilität (GMI), der Geschwindigkeit ( $v$ ) und der Amplitude ( $d$ ) der peristaltischen Wellen zu untersuchen und auf Zusammenhänge mit den klinischen Merkmalen zu prüfen.

Die gewonnenen Rohdaten wurden nach den unterschiedlichen Untersuchungsparametern in Tabellen zusammengestellt. Anschließend wurden als deskriptive Parameter der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet sowie Minimum und Maximum (range) angegeben.

Zunächst wurden die Mittelwerte des GMI, der Amplitude  $d$  und der Geschwindigkeit  $v$  mit dem Kolmogorow Smirnow-Test auf Normalverteilung geprüft [Bortz, 2005], die für alle Parameter nachgewiesen werden konnte. Das Ergebnis wurde durch die Überprüfung der Schiefe ( $<|2|$ ) und Kurtosis ( $<|7|$ ) bestätigt, die keine Abweichung von der Normalverteilung ergab. Die Prüfung der Signifikanz der Unterschiede zwischen den Probandengruppen hinsichtlich des GMI, der Amplitude  $d$  und der Geschwindigkeit  $v$  erfolgte mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney U-Test. Dieser wird bei einer Gruppengröße von  $n < 30$  gegenüber einem parametrischen Verfahren präferiert, auch wenn eine Normalverteilung vorliegt, die ansonsten die Anwendung des T-Tests erlauben würde. Die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  wurde auf 0,05 festgelegt.

Anschließend erfolgte die Korrelation der Werte der Magenentleerung mit den deskriptiven Merkmalen Alter, BMI, Erkrankungsdauer und UPDRS III. Hierzu wurde als Maß für die Stärke des Zusammenhangs der Pearson-Korrelationskoeffizient verwendet. Für den Pearson-Korrelationskoeffizienten gilt eine Korrelation von  $r = .1-.3$  als klein, von  $r = .3-.5$  als mittel und  $r \geq .5$  als groß. Die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  lag bei 0,05.

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit Hilfe der Software SPSS, Version 17.0.

## 3. ERGEBNISSE

### 3.1. Studienkollektiv

#### Patienten

In die Patientengruppe wurden zehn Personen eingeschlossen. Davon waren fünf männlich und fünf weiblich. Die Patienten waren im Alter von 34 bis 72 Jahren (Mittelwert:  $62 \pm 11,1$  Jahre). Die mittlere Dauer des IPS betrug 2,7 Jahre (Range von

0,5 bis 7 Jahren). Der Beginn der Erkrankung ist hierbei definiert als der Zeitpunkt, zu dem die ersten motorischen Symptome durch den Patienten wahrgenommen wurden. Sechs der Patienten waren de novo Patienten, d.h. zum Zeitpunkt der Studie noch nicht mit IPS- Medikation behandelt. Drei der Patienten verweigerten die Erhebung des PANDA- Fragebogens.

### **Kontrollpersonen**

Als Kontrollpersonen wurden ebenfalls zehn Personen eingeschlossen, davon waren sieben männlich und drei weiblich. Die Kontrollpersonen waren im Alter von 35 bis 67 Jahren (Mittelwert  $53 \pm 11,0$  Jahre).

Weitere demographische und klinische Charakteristika von Patienten und Kontrollpersonen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

### **3.2. MRT – Parameter**

Es zeigte sich, dass der mittlere GMI-Wert der IPS-Patienten mit  $11 \text{ mm}^2/\text{s}$  (95%-Konfidenzintervall von 6,1 – 15,9) niedriger war als der der Kontrollpersonen mit  $16,5 \text{ mm}^2/\text{s}$  (95%-Konfidenzintervall von 12,9 – 20,1). Dieser Unterschied erreichte jedoch bei einem p-Wert von 0,059 keine statistische Signifikanz. Die unterschiedlichen GMI-Werte zeigen folglich einen deutlichen Trend hin zu einer reduzierten Motilität bei IPS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Bei den Mittelwerten der Geschwindigkeit  $v$  der peristaltischen Welle fand sich zwischen beiden Probandengruppen fast kein Unterschied, der Wert lag bei den IPS Patienten bei  $2,08 \text{ mm/s}$  und bei den Kontrollpersonen bei  $2,07 \text{ mm/s}$ . Der Unterschied war bei einem p-Wert von 0,97 nicht signifikant.

Bei den Amplituden war zwischen den beiden Gruppen mit Mittelwerten von  $5,35 \text{ mm}$  (IPS) und  $8,06 \text{ mm}$  (KP) ein Unterschied festzustellen, der sich bei einem p-Wert von 0,028 als statistisch signifikant herausstellte. Der niedrigere GMI-Wert der IPS-Patienten lässt sich also auf Unterschiede der Amplitudenwerte zurückführen bei nahezu identischen Werten für die Geschwindigkeit in beiden Gruppen. Die MRT-Parameter sind Tabelle 4 zu entnehmen. Die Ergebnisse des Mann-Whitney U-Test sind in Tabelle 5 dargestellt

	Parkinson Patienten	Kontrollpersonen
<b>Demographische Daten</b>		
Probandenanzahl	N = 10	n = 10
Geschlecht (weiblich/männlich)	5 / 5	7 / 3
Alter in Jahren (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung; [Range]) <sup>1</sup>	62 $\pm$ 11.1; [34-72]	53 $\pm$ 11.0; [35-67]
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.2 $\pm$ 4.2 [19.5-32.7]	27.0 $\pm$ 4.3 [21.1-37.3]
Krankheitsdauer des IPS in Jahren <sup>2</sup>	2.7 [0.5-7]	Entfällt
IPS Medikation	unbehandelt: n=6 Levodopa Monotherapie: n=1 Pramipexole Monotherapie: n=1 Pramipexole und Rotigotine: n=1 Levodopa und Selegeline: n=1	Entfällt
<b>Klinische Daten</b>		
UPDRS Teil I	3 $\pm$ 2,1 [0-6]	0,3 $\pm$ 0,7 [0-2]
UPDRS Teil II	8,5 $\pm$ 5,4 [0-19]	0,1 $\pm$ 0,3 [0-1]
UPDRS Teil III	19.2 $\pm$ 11.4 [6-46]	0.3 $\pm$ 0.7 [0-2]
UPDRS gesamt	30,7 $\pm$ 15 [11-65]	0,7 $\pm$ 1,3 [0-3]
PANDA, kognitiv	23,3 $\pm$ 3,2 [19-29]	27,2 $\pm$ 3,2 [21-30]
PANDA, Stimmung	2,6 $\pm$ 2,2 [0-6]	1,1 $\pm$ 1,1 [0-3]
MMST	27.5 $\pm$ 1.8 [24-29]	28.7 $\pm$ 1.3 [27-30]
H&Y	1,35 $\pm$ 0,5 [1-2]	entfällt
Sättigung <sup>3</sup>	3,3 $\pm$ 1,0 [2-4]	3,7 $\pm$ 1,1 [2-5]
Dyspeptische Beschwerden <sup>4</sup>	keine	4 KP gaben mindestens eins der 4 Symptome an
Zeitabstand Testmahlzeit – MRT in Minuten	88 $\pm$ 26 [30-125]	101 $\pm$ 27 [55-135]

**Tabelle 3** Demographische und klinische Daten.

Anmerkungen: <sup>1</sup>Krankheitsdauer in Jahren ausgehend vom Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens motorischer Symptome. <sup>2</sup>subjektive Angabe der Sättigung nach Einnahme der Testmahlzeit auf einer Skala von 1-5 (1=kaum satt, 5=sehr satt). <sup>3</sup>Dyspeptische Beschwerden in den letzten 4 Wochen: epigastrische Schmerzen, frühes Sättigungs/Völlegefühl, Aufstoßen, Übelkeit/Erbrechen.

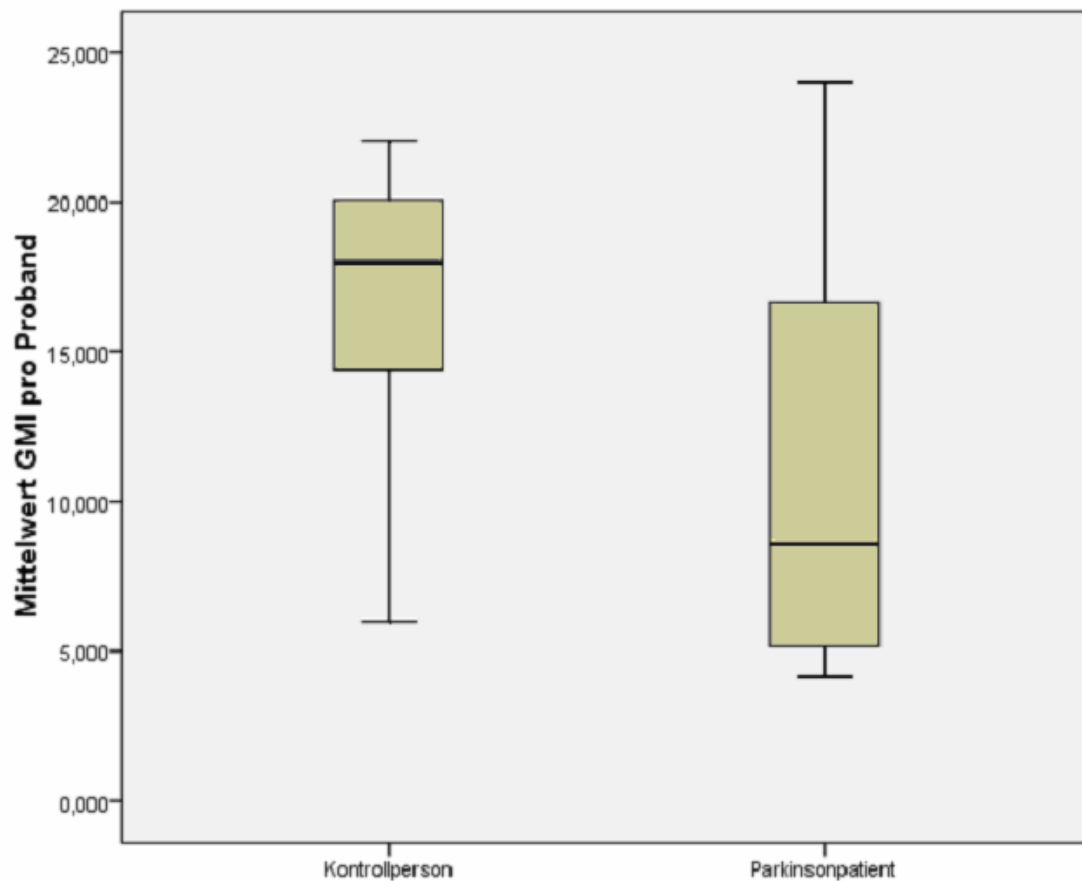
	Parkinson-Patienten	Kontrollpersonen
<b>MRT-Parameter</b>		
GMI (in mm <sup>2</sup> /s, Mittelwert ± Standardabweichung; [Range])	11 ± 6,9 [4,1-24]	16,5 ± 5,1 [6-22,1]
Geschwindigkeit v (in mm/s, Mittelwert ± Standardabweichung; [Range])	2,08 ± 0,63 [1,3-3,2]	2,07 ± 0,45 [1,6-2,7]
Amplitude der peristaltischen Welle d (in mm, Mittelwert ± Standardabweichung; [Range])	5,35 ± 2,85 [2,5-11,5]	8,06 ± 2,31 [3,8-11,6]

**Tabelle 4.** MRT-Parameter

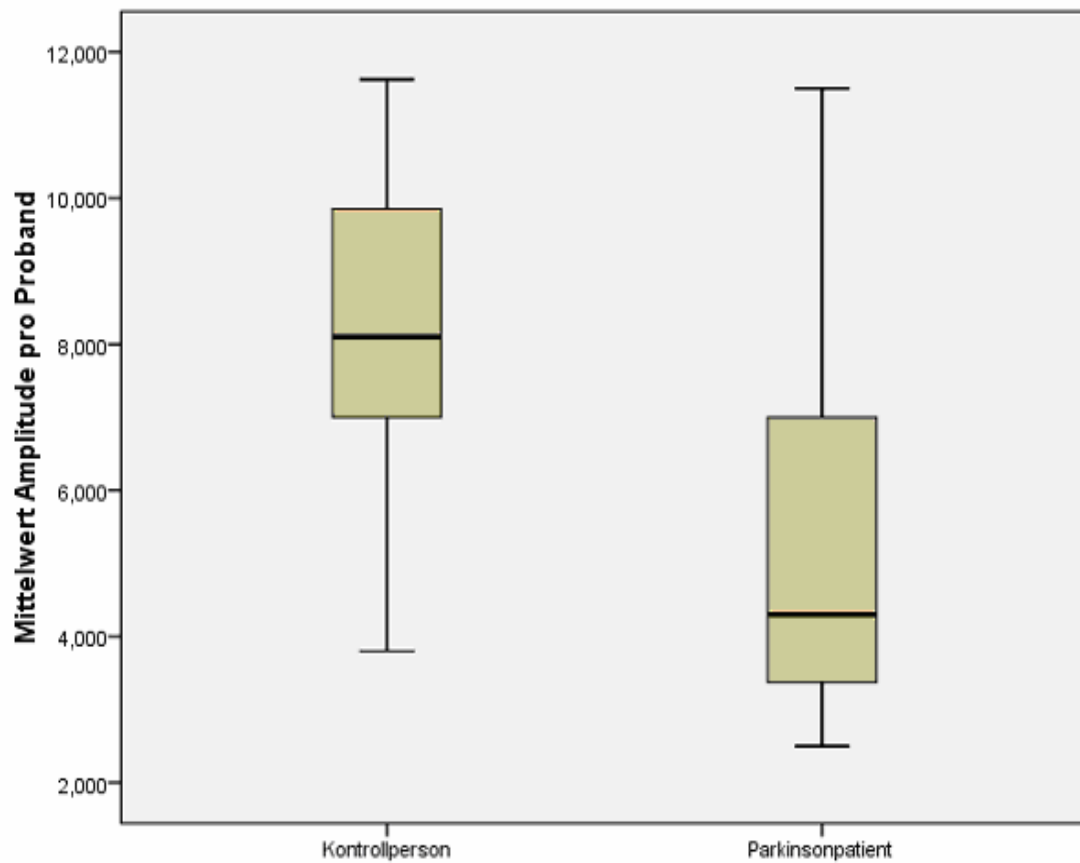
Mann-Whitney U-Test				
	Mittlerer Rang	z-Wert	Mann Whitney U-Wert	p-Wert
<b>MRT-Parameter</b>				
GMI	KP 13,0	-1,890	25,0	0,059
	IPS 8,0			
Amplitude d	KP 13,40	-2,193	21,0	0,028
	IPS 7,60			
Geschwindigkeit v	KP 10,55	-0,083	49,5	0,97
	IPS 10,45			

**Tabelle 5.** Ergebnisse des Mann-Whitney U-Test

Die Grafiken 1 und 2 zeigen die Verteilungen der Werte von IPS-Patienten und Kontrollpersonen für GMI und Amplitude als Box-whiskers-plot dargestellt. Der GMI wies eine hohe inter-individuelle Variabilität auf. Diese Variabilität war deutlicher ausgeprägt bei den Werten der Patientengruppe im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe. Die Streubreite der Amplituden-Werte ist geringer als die des GMI.



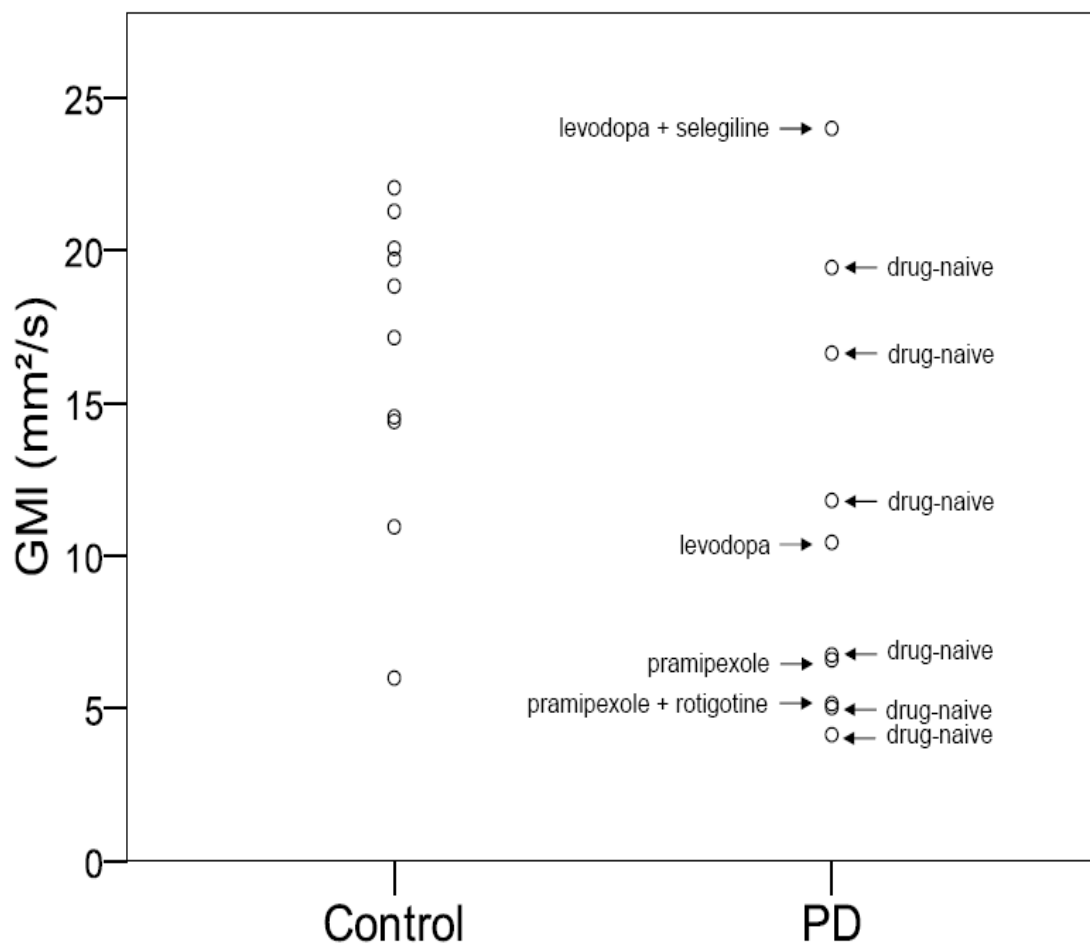
**Grafik 1.** Box-Whiskers-plot des GMI in  $\text{mm/s}^2$  von Kontrollpersonen im Vergleich zu Parkinson-Patienten. Linie: Median; Boxen: 25%-75%; Quartilen; Whiskers: Maxima und Minima



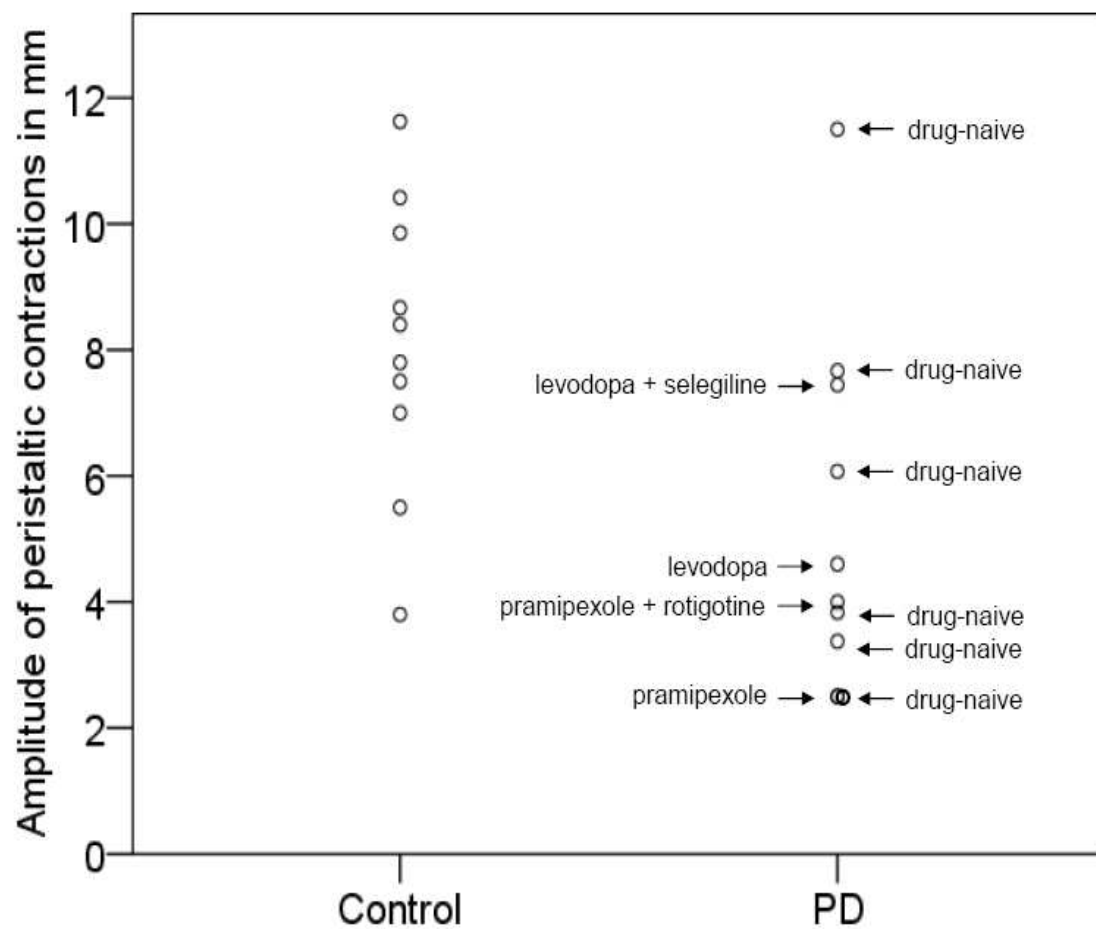
**Grafik 2.** Box-Whiskers-plot der Amplitude in mm von Kontrollpersonen im Vergleich zu Parkinson-Patienten. Linie: Median; Boxen: 25%-75%; Quartilen;



Die Grafiken 3 und 4 zeigen die Verteilungen der Werte von IPS-Patienten und Kontrollpersonen für GMI und Amplitude unter Berücksichtigung der Medikation als Streudiagramme dargestellt. Man erkennt im Vergleich der Werte zwischen de novo und behandelten Patienten keine Cluster. Im Diagramm der GMI-Werte sieht man einen Ausreisser in Form eines hohen GMI-Werts eines Probanden unter Therapie mit Selegilin und L-Dopa.



**Grafik 3.** Streudiagramm der einzelnen GMI-Werte. Die Pfeile zeigen an, welche Werte de novo Patienten bzw. Patienten unter Einnahme von Medikation zuzuordnen sind.



**Grafik 4.** Streudiagramm der einzelnen Amplituden-Werte. Die Pfeile zeigen an, welche Werte de novo Patienten bzw. Patienten unter Einnahme von Medikation zuzuordnen sind.

### 3.3. Korrelationen

#### **Korrelation zwischen klinischen und MRT-Parametern der Patienten- und Kontrollgruppe**

Es zeigte sich, dass das Alter mit keinem der MRT-Parameter korrelierte ( $r=-0,071$  (v),  $r=0,033$  (d),  $r=0,095$  (GMI)). Der BMI stand in keinem Zusammenhang mit der Geschwindigkeit ( $r=0,044$ ), korrelierte gering positiv mit dem GMI ( $r=0,207$ ) und positiv auf mittlerem Niveau mit der Amplitude ( $r=0,335$ ). Je höher der BMI war, desto höher waren also diese beiden Parameter der Magenentleerung. Keine der Korrelationen stellte sich jedoch als signifikant heraus.

#### **Korrelation zwischen klinischen Parametern der Patienten und MRT-Parametern**

Zwischen der Erkrankungsschwere und den MRT-Parametern zeigte sich zum Teil ein positiver Zusammenhang. Dieser erreichte bei Amplitude und GMI niedriges Niveau ( $r=0,137$  bzw.  $r=0,204$ ). Mit der Geschwindigkeit korrelierte die Erkrankungsschwere hingegen nicht ( $r=0,027$ ). Je länger die Patienten also an Parkinson erkrankt waren, desto höher waren die Werte für die Magenmotilität.

Für die Erkrankungsdauer fand sich ein negativer Zusammenhang mit den MRT-Parametern. Die Korrelation erreichte bei allen drei Werten ein mittleres Niveau:  $r=-0,458$  (Amplitude),  $r=-0,314$  (Geschwindigkeit) und  $r=-0,489$  (GMI). Je schwerer die Patienten erkrankt waren, desto niedriger lagen also die Werte für die Magenmotilität. Der GMI korrelierte auf mittlerem Niveau positiv mit der Geschwindigkeit ( $r=0,312$ ). Die positive Korrelation mit der Amplitude war hoch ( $r=0,595$ ) und sehr signifikant bei einem p-Wert von  $0,003$  ( $<0,01$ ). Die übrigen Korrelationen waren nicht signifikant.

Korrelation nach Pearson				
		Geschwindigkeit v	Amplitude d	GMI
Alter	Korrelation r	-0,071	0,033	-0,095
	Signifikanz p (2-seitig)	0,766	0,890	0,691
BMI	Korrelation r	0,044	0,335	0,207
	Signifikanz p (2-seitig)	0,853	0,148	0,381

**Tabelle 6.** Die Tabelle zeigt die Korrelationen der klinischen Parameter Alter und BMI mit denen der Magenentleerung (GMI, d, v). Es wurde jeweils der Mittelwert der Parameter für alle Probanden (n=20) korreliert.

Korrelation nach Pearson				
		Geschwindigkeit v	Amplitude d	GMI
Erkrankungs- dauer	Korrelation r	-0,314	-0,458	-0,489
	Signifikanz p (2-seitig)	0,378	0,183	0,151
UPDRS III	Korrelation r	0,027	0,137	0,204
	Signifikanz p (2-seitig)	0,940	0,705	0,572
GMI	Korrelation	0,312	0,595**	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,180	0,006	-

**Tabelle 7.** Die Tabelle zeigt die Korrelationen von Erkrankungsdauer und UPDRS III mit den Parametern der Magenentleerung (GMI, v, d) sowie die Korrelation von GMI mit d und v. Es wurden nur die Mittelwerte der Patientengruppe (n=10) korreliert.

\*\* Diese Korrelation ist signifikant auf dem Niveau 0,01.

#### 4. DISKUSSION

Wir haben unter standardisierten Versuchsbedingungen mittels Echtzeit-MRT die Magenmotilität von IPS- Patienten und Kontrollpersonen dargestellt und miteinander verglichen. Als Parameter für die Magenmotilität wurde der GMI (gastric motility index) ermittelt, der sich aus Geschwindigkeit und Amplitude (= maximale Kontraktionstiefe) einer peristaltischen Welle zusammensetzt. Hierbei zeigte sich ein deutlicher Trend hin zu einer reduzierten Magenmotilität bei IPS- Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen ausgedrückt durch den GMI. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass dieser Unterschied bei fast gleich bleibender Geschwindigkeit auf die Amplituden zurückzuführen war. Als Pilotstudie diente die vorliegende Studie der Gewinnung erster Daten. Hierbei sollte die Machbarkeit der diagnostischen Methode Echtzeit- MRT bei Patienten mit IPS untersucht werden und durch die ermittelten Daten Impulse für die Aufgabenstellung nachfolgender Studien gesetzt werden. Eine wesentliche Limitation der Studie war die kleine Stichprobengröße, die in Kombination mit der hohen interindividuelle Variabilität der GMI- Werte eine mögliche Ursache dafür darstellt, dass die GMI- Werte keine Signifikanz erreichten.

Zusammenfassend wurde erste Evidenz dafür geliefert, dass die MRT eine geeignete Methode zur Feststellung einer reduzierten Magenmotilität bei IPS- Patienten darstellt und darüber hinaus die Visualisierung zugrundeliegender Details ermöglicht.

Die Ergebnisse dieser Studie sind in Übereinstimmung mit denen anderer Studien, die eine verzögerte Magenentleerung bei IPS- Patienten feststellten. Methoden, mit denen dies gezeigt wurde und die bis heute hauptsächlich zur Untersuchung der Magenentleerung bei IPS- Patienten verwendet werden, sind die Szintigraphie und der Octanoat- Atemtest [Goetze et al. 2004; Hardoff et al. 2001]. Sie erlauben zwar zuverlässige Aussagen über die Entleerungsraten aber keine bzw. nur eine unbefriedigende Darstellung zugrundeliegender Mechanismen. Hingegen konnten nun in dieser Studie mittels MRT Informationen zur zugrunde liegenden Pathophysiologie der gestörten Magenmotilität bei Patienten mit IPS gewonnen werden, indem eine genaue Untersuchung der peristaltischen Wellen auf Geschwindigkeit, Dauer, Strecke und Kontraktionstiefe erfolgte.

In anderen Bereichen wurde die Echtzeit-MRT bereits erfolgreich zur Darstellung der Magenmotilität angewendet [Ajaj et al. 2004; Borovicka et al. 1999]. Bei IPS- Patienten ist sie zur Untersuchung des Magens bisher nicht eingesetzt worden.

Neben der MRT stehen zur Messung der Motilität die folgenden Methoden zu Verfügung:

- Manometrie
- Szintigraphie
- EGG
- Ultraschall
- Barostat

Die häufigste Methode zur Messung der gastrointestinalen Motilität ist die *Manometrie*. Sie erlaubt jedoch keine quantitative und direkte Messung der Kontraktionswellen, da die Bestimmung der Kontraktionen über Korrelationen mit intraluminal gemessenen Druckänderungen erfolgt. Weiterhin erlaubt sie nur Aussagen über die interdigestive Phase, da niedrig-amplitudige nicht-okklusive peristaltische Wellen der postprandialen Phasen mittels Manometrie nicht sicher detektiert werden. Letztlich ist nicht sicher, inwieweit der eingeführte Katheter die Magenfunktion beeinflusst und zu einer Verzerrung der Ergebnisse führt [Sica et al. 1998; Kunz et al. 1998; Schwizer et al. 2003]. Über die Anwendung dieser Methode bei IPS- Patienten liegen keine Daten vor. Die *Szintigraphie* wird standardmäßig eigentlich nur für die Untersuchung der Magenentleerung angewendet. Die Darstellung der Motilität ist mit ihr zwar möglich, gelingt aber nur indirekt und ohne Visualisierung einzelner Kontraktionen. Auch die schlechte zeitliche und räumliche Auflösung limitiert die Anwendung zur Einschätzung der Motilität [Kunz et al. 1998; Ajaj et al. 2004]. Mittels Szintigraphie wurde im Jahr 2001 die Magenmotilität bei IPS- Patienten erstmals untersucht [Hardoff et al. 2001]. Mit dem *EGG* kann das elektrische Signal der Schrittmacherzellen des Magens gemessen werden und es können hiermit nur Aussagen über die Frequenz der Kontraktionen gemacht werden. Die Korrelation mit den Kontraktionen ist hierbei fraglich [Kunz et al. 1998; Ajaj et al. 2004]. Bei IPS- Patienten wurde die Methode erfolgreich angewandt und zeigte dabei Abnormalitäten der gastralen myoelektrischen Aktivität bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen [Soykan et al. 1999]. Dem EGG kommt mit der Möglichkeit zur Darstellung der Kontraktionsfrequenz als Teil der Motilität allenfalls eine ergänzende Bedeutung in der Diagnostik zu. Mittels *Ultraschall* kann man die Kontraktionen nur indirekt beurteilen, die starke Untersucherabhängigkeit und die unbefriedigende Bildqualität sowie die Darstellung von nur Teilen des Magens stellen weitere Nachteile dar. Eine regelhafte Anwendung bei Parkinson findet nicht statt [Schwizer et al. 2006, 2003]. Der *Barostat* erlaubt die zuverlässige Beurteilung der proximalen motorischen Funktion des Magens über Einführung eines intragastralen Ballons, führt aber aufgrund dieser Invasivität zu mangelnder Akzeptanz durch die Patienten [Ajaj et al. 2004].

Die ausführliche Diskussion der Methoden ist in Abschnitt 1.3. dargestellt.

Im Vergleich hierzu bietet die Echtzeit-MRT nicht nur umfassendes diagnostisches Potential in der Untersuchung der Motilität, sondern auch ein geringes Nebenwirkungsprofil. Sie erlaubt die direkte Darstellung der Magenwand, was einen entscheidenden Vorteil im Vergleich zu den anderen Methoden darstellt, die die Kontraktion nur indirekt beurteilen. Hier sind insbesondere die Manometrie und der Barostat zu nennen, die über Druckänderungen auf die Kontraktilität schließen. Darüber hinaus bietet sie bei hoher Auflösung eine sehr gute Bildqualität, was sie insbesondere von der Szintigraphie und dem Ultraschall abhebt. Die kurzen Aufnahmezeiten erlauben es die peristaltischen Wellen in ihrem gesamten Verlauf durch den Magen von proximal bis zum Pylorus zu verfolgen [Schwizer et al. 2006]. Die Echtzeit-MRT erlaubt eine detaillierte Analyse der Kontraktilität, was eine deutliche Verbesserung im Vergleich zu den bisher verfügbaren Methoden darstellt. Es kann jede einzelne Welle untersucht werden und genaue Auskunft über den Ursprung, die Frequenz, die Geschwindigkeit, die Dauer, die Amplitude und weitere Parameter gewonnen werden [Kunz et al. 1998; Schwizer et al. 2006]. Dies konnte auch in dieser Studie gezeigt werden. Im Vergleich zur Manometrie können mittels MRT auch die Kontraktionen mit kleiner Amplitude der postprandialen Phase detektiert werden [Kunz et al. 1998], was die Anwendung der MRT in allen Phasen der Verdauung ermöglicht. Weiterhin kann die Motilität sowohl unter Einfluss von festen als auch von flüssigen Bestandteilen untersucht werden [Kunz et al. 1999]. Die Darstellung des gesamten Magens ermöglicht die Untersuchung der Kontraktionen in einzelnen Abschnitten.

Es ist deutlich geworden, dass die Echtzeit-MRT unter den Methoden zur Messung der Motilität diejenige mit dem größten Potential darstellt und entsprechend für die Untersuchung bei IPS- Patienten anstelle einer anderen Methode ausgewählt wurde.

Neben den Vorteilen, die speziell die Untersuchung der Motilität betreffen, weist die MRT weitere Vorzüge auf: Die Sequenzen zur Untersuchung des Magens umfassen nur kurze Zeitspannen von ca. 30 Minuten [Carbone et al. 2009]. Die Dauer in unserer Studie betrug entsprechend 15-20 Minuten. Weiterhin sind sowohl die Akquisition als auch die Analyse der Daten reproduzierbar [Carbone et al. 2009; Schwizer et al. 2006; Marciani et al. 2001]. Dies stellt einen klaren Vorteil insbesondere im Vergleich zum Ultraschall dar.

Neben der Motilität können darüber hinaus mit der MRT weitere Funktionen des Magens gemessen werden wie die Magenentleerung, die Sekretion und die Akkomodation [Goetze et al. 2009; Schwizer et al. 2006]. Somit bietet die MRT das

Potential mit einer einzelnen Methode in einer Untersuchung einzelne Komponenten der Magenentleerung zu untersuchen, was bisher nur durch die Kombination einzelner Methoden gelang. Die gleichzeitige Untersuchung von Magenmotilität und –entleerung wurde bereits durchgeführt [Kunz et al. 1998; Carbone et al. 2009], laufende Studien untersuchen derzeit weitere Kombinationen von Sequenzen untereinander mit Messungen des Drucks, die mit der MRT nicht möglich sind. So soll eine globale Untersuchung der Magenfunktion ermöglicht werden [Schwizer et al. 2006].

Wie die Methoden zur Messung der Motilität sind auch die Methoden zur Messung der Magenentleerung im Vergleich zur MRT durch Nachteile gekennzeichnet. Diese sind unter anderem Strahlenbelastung (SPECT, Szintigraphie), unzureichende klinische Evaluation (Kapselmessung) sowie indirekte Messung (Atemtest). Ein Nachteil der MRT in der Anwendung bei IPS- Patienten ist, dass es durch Bewegungen zu Artefakten kommen kann. Dies erschwert den Einsatz bei Patienten in späten Krankheitsstadien mit unkontrollierten Dyskinesien. Auch bei der Szintigraphie und dem EGG stellt dies ein zentrales Problem dar.

Zusammenfassend ist die MRT in Abgrenzung zu anderen Methoden durch folgende Vorteile gekennzeichnet:

- Direkte, umfassende und detaillierte Darstellung des gesamten Magens, seiner Funktionen und zugrundeliegender Mechanismen
- nicht-invasiv
- keine Strahlenexposition
- kostengünstig
- kurze Untersuchungsdauer
- gute Verfügbarkeit
- reproduzierbare und exakte Messdaten
- gute Bildqualität

In der klinischen Routine ist die Anwendung der Echtzeit-MRT zur Untersuchung des Magens allerdings bisher nur limitiert möglich, da sich die Methode noch im Prozess der Etablierung befindet. Die zuvor genannten allgemeinen Vorteile der MRT müssen im einzelnen in Bezug auf die Anwendung zur Untersuchung des Magens noch genau evaluiert werden. Weiterhin ist die Standardisierung des Verfahrens von besonderem Interesse. Hierzu gehört die Festlegung von definierten Testmahlzeiten, Zeitabständen zwischen Testmahlzeit und Untersuchung, Sequenzen und Aufzeichnungszeiten, eine Vereinheitlichung der Bildanalyse- und Bildgebungsverfahren sowie die Definition von



Standardparametern, Referenzdaten und cut-off Werten für Magenmotilität und -entleerung.

Die Bildgebung und die Datenanalyse finden nach wie vor weitestgehend mit selbstgeschriebener und entsprechend uneinheitlicher Software statt [Marciani et al. 2001]. In diesem Zusammenhang werden auch Fortschritte bei der Automatisierung der Bildanalyse zur Beschleunigung dieses bisher zeitintensiven Prozesses gefordert [Schwizer et al. 2006]. Die Parameter zur Beschreibung der Magenmotilität sind nicht einheitlich – in einigen Studien wird die Amplitude beispielsweise in Prozent des Durchmessers der Okklusion einer peristaltischen Welle angegeben [Marciani et al. 2001; Kunz et al. 1998], während sie in anderen Untersuchungen in Millimeter ausgedrückt wird [Ajaj et al. 2004]. Darüber hinaus fehlen Standardparameter für Magenmotilität und –entleerung [Kunz et al. 1998]. Eine Vergleichbarkeit der Werte ist entsprechend erschwert. Hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der Methode konnten Studien zeigen, dass die MRT bei hoher Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen verschiedenen Untersuchern reproduzierbare Ergebnisse in der Evaluation der Magenentleerung und antralen Motilität liefert [Carbone et al. 2009; Marciani et al. 2001].

Speziell auf die Etablierung der Methode bei Parkinson gilt im einzelnen folgendes: Auch hier ist die Vergleichbarkeit der ermittelten Parameter der Magenmotilität bei fehlenden Standardwerten erschwert. Explizit zur Magenmotilität bei IPS- Patienten liegen kaum Daten vor. Soykan und Kollegen zeigten mittels EGG eine reduzierte myoelektrische Aktivität bei Parkinson-Patienten [Soykan et al. 1999] und machten so indirekte Aussagen über die gastrointestinale Motilität. Hardoff und Kollegen untersuchten mittels Szintigraphie die antralen Kontraktionen auf Frequenz und Amplitude und stellten hierbei keinen signifikanten Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollpersonen fest [Hardoff et al. 2001]. Ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie ist bei unterschiedlicher Methodik und verschiedenen Parametern nicht möglich. Die Festlegung von Standardparametern, Referenzdaten und cut-off Werten für die Magenmotilität bei IPS sollte entsprechend Inhalt nachfolgender Studien sein. Weiterhin sollten auch in der Anwendung bei Parkinson standardisierte Bildgebungs- und Bildanalyseverfahren zur Messung der Magenmotilität entwickelt werden um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu ermöglichen. Die Reproduzierbarkeit der Methode konnte bei der Anwendung in anderen Bereichen bereits gezeigt werden, bei Parkinson muss sie dahingehend noch evaluiert werden. Die Bedeutung einer Automatisierung des Bildanalyseverfahrens zur

Beschleunigung des Verfahrens konnte auch in unserer Studie nachvollzogen werden. Die Datenanalyse war vergleichsweise zeitaufwendig bei einer Dauer von etwa 10 Minuten pro Proband.

Zusammenfassend ist die Etablierung und Standardisierung der MRT in der Anwendung bei Parkinson ausstehend und sollte Inhalt zukünftiger Studien sein. Das langfristige Ziel ist der Einsatz der Methode im klinischen Alltag.

Im folgenden Abschnitt werden Einflussfaktoren auf die Magenmotilität diskutiert. Zu ihnen gehören beispielsweise die Nahrungszusammensetzung, das Alter, der BMI, Begleiterkrankungen und Medikamente [Patrick et al. 2008; Clarkston et al. 1997; Hutson et al. 1993]. Das Studienprotokoll war so konzipiert, dass diese Einflussfaktoren weitestgehend kontrolliert wurden um Verzerrungen der Ergebnisse auszuschließen. Entsprechend findet man in den Probandengruppen ähnliche Werte für das Alter und den BMI, eine vergleichbare Geschlechterverteilung sowie ähnliche Zeitabstände zwischen Testmahlzeit und MRT-Untersuchung (siehe Tab. 3). Weiterhin war die Testmahlzeit standardisiert und Patienten mit Begleiterkrankungen und unter Therapie mit Medikamenten, die Einfluss auf die Magenmotilität haben könnten, wurden ausgeschlossen.

Zusätzlich führten wir Korrelationsanalysen durch, um einen möglichen Einfluss verschiedener Faktoren wie Alter, BMI, Erkrankungsdauer und -schwere auf die von uns untersuchten Parameter zu identifizieren bzw. eine Verzerrung unserer Ergebnisse durch diese Faktoren auszuschließen.

Es wurden zunächst die BMI-Werte und das Alter aller Probanden auf Zusammenhänge mit den Parametern der Magenmotilität untersucht. Es zeigte sich, dass das Alter mit keinem der Parameter korrelierte und somit eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch den Altersunterschied zwischen den Gruppen (53 [KP] vs. 62 [IPS]) unwahrscheinlich ist. In Übereinstimmung hiermit berichten Goetze und Kollegen, dass sie keine Assoziation zwischen Magenentleerung und Alter bei IPS Patienten feststellen konnten. Diese Ergebnisse stehen jedoch im Widerspruch zu der vorherrschenden Annahme, dass ein zunehmendes Alter mit einer verzögerten Magenentleerung einhergeht [Clarkston et al. 1997; Evans et al. 1981; Goetze et al. 2006]. Der BMI zeigte eine positive Korrelation mit der Magenmotilität. Im Unterschied hierzu fand sich in der Studie von Goetze und Kollegen kein Zusammenhang von BMI und Magenentleerung [Goetze et al. 2006]. Allgemein ist unklar, welchen Einfluss der BMI auf die Magenentleerung- und motilität hat. Untersuchungen zeigen sowohl eine

beschleunigte Magenentleerung mit zunehmendem BMI als auch gleichbleibende Werte für Motilität und Entleerung im Vergleich von Probanden mit erhöhtem und normalem BMI [Cardoso-Junior et al. 2007; Hutson et al. 1993].

Die Erkrankungsschwere, ausgedrückt durch den UPDRS III, korrelierte positiv mit Amplitude und GMI. Ein positiver Zusammenhang von Erkrankungsschwere und Magenentleerung wurde bisher nicht beschrieben. Goetze und Kollegen berichten eine negative Korrelation. Die Magenentleerung der IPS- Patienten war in ihrer Untersuchung umso langsamer, desto schwerer sie erkrankt waren. Auch in dieser Studie wurde die Erkrankungsschwere mittels UPDRS ausgedrückt [Goetze et al. 2006]. Andere Untersuchungen zeigen, dass unabhängig von objektiv messbaren Parametern außerdem die gastrointestinalen Symptome mit zunehmender Krankheitsschwere stärker ausgeprägt sind [Verbaan et al. 2007; Edwards et al. 1991]. Im Kontrast zu diesen Daten konnten Djaldetti und Kollegen sowie Hardoff und Kollegen keine Korrelation von Krankheitsschwere und Magenentleerung feststellen [Djaldetti et al. 1996; Hardoff et al. 2001]. Es wird deutlich, dass in diesem Punkt noch Klärungsbedarf besteht und er in kommenden Studien näher untersucht werden sollte. Insbesondere sind in diesem Zusammenhang Untersuchungen explizit zur Motilität interessant, da die bisherigen Daten nur die Magenentleerung betreffen.

Die Erkrankungsdauer der IPS- Patienten korrelierte negativ mit allen Parametern der Magenmotilität. Dies ist zwar in Übereinstimmung mit Studien, die eine Verschlimmerung gastrointestinaler Beschwerden mit zunehmender Krankheitsdauer beschreiben [Edwards et al. 1991; Verbaan et al. 2007]. Die Ergebnisse stehen jedoch im Widerspruch zu Untersuchungen der Magenentleerung, die keine Korrelation zwischen einer verzögerten Magenentleerung und Krankheitsdauer feststellten [Goetze et al. 2006; Hardoff et al. 2001; Djaldetti et al. 1996].

Da die Korrelationen jedoch keine Signifikanz erreichten, ist anzunehmen, dass sie keinen Effekt auf die Ergebnisse der Studie im Sinne einer Verzerrung hatten. Sie sind als Tendenzen zu interpretieren.

In unserer Studie waren die mittleren Zeitabstände zwischen Testmahlzeit und MRT-Untersuchung in beiden Gruppen zwar vergleichbar ( $88 \pm 26$  [IPS] vs.  $101 \pm 27$  [KP]), die Spannbreite der Werte war aber bei einem Range von für beide Gruppen zusammengefasst 30 bis 135 Minuten relativ variabel: Dies war auf organisatorische Schwierigkeiten zurückzuführen, da die MRT durch den klinischen Routinebetrieb entsprechend beansprucht war. Diese Variabilität könnte eine mögliche Ursache für die hohe Streubreite der GMI - Werte darstellen. Eine Standardisierung dieses Zeitabstands sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Auch die Menge, die Zusammensetzung (Fett-, Eiweiß- und Kohlehydratgehalt) und der Zustand (flüssig vs. fest) der Nahrung haben einen Einfluss auf die Magenentleerung bzw. Magenmotilität [Patrick et al. 2008]. Fette werden länger als Eiweißprodukte im Magen reteniert, diese wiederum länger als Kohlenhydrate. Saurer Chymus wird langsamer entleert als neutraler und hyperosmolarer langsamer als hypoosmolarer. Die Verweildauer kann entsprechend je nach Art der Speise zwischen 1 und 6 Stunden betragen. [Schmidt et al. 2005; Gumaste et al. 2008, Patrick et al. 2008]. Neben der Zusammensetzung beeinflussen auch der Zustand und das Volumen der Speisen die Magenentleerung. Feste Speisen werden länger als flüssige im Magen reteniert und große Mahlzeiten werden schneller entleert als kleine [Schmidt et al. 2005; Doran et al. 1998]. Um diesen Einflussfaktor zu kontrollieren, wurde in dieser Studie eine standardisierte Testmahlzeit verwandt. Von Interesse ist es in nachfolgenden Untersuchungen die Wirkung verschiedener Testmahlzeiten auf die Magenentleerung- und motilität von IPS-Patienten zu prüfen. Goetze und Kollegen fanden beispielsweise heraus, dass feste Nahrung bei IPS- Patienten langsamer entleert wird als flüssige [Goetze et al. 2006]. Die MRT ist hierfür als Methode geeignet, da sie sowohl die Beurteilung flüssiger als auch fester Nahrung erlaubt.

Das Studienprotokoll war zur Kontrolle der Einflussfaktoren Körperaktivität und Körperhaltung ausgelegt. Zwischen Einnahme der Testmahlzeit und der MRT-Untersuchung wurden die Probanden aufgefordert sitzen zu bleiben bis zum Gang zum MRT-Gerät. Die Untersuchung fand im Liegen statt. Mögliche Einflüsse der Körperhaltung auf die Motilität bei IPS- Patienten können nicht ausgeschlossen werden. Es konnte zwar bereits bei Gesunden gezeigt werden, dass die Körperhaltung keinen Effekt auf die Magenentleerung hat, Steingoetter und Kollegen stellten aber Unterschiede in der Geschwindigkeit der Magenperistaltik bei kopfüber gelagerten im Vergleich zu sitzenden Probanden fest. Wie sich die Magenmotilität bei IPS-Patienten in Abhängigkeit von der Körperhaltung darstellt, kann mittels MRT nähergehend untersucht werden. Sie ist für diese Untersuchungen eine geeignete Methode, da sie sowohl in sitzender als auch in liegender Haltung angewendet werden kann [Steingoetter et al. 2006; Doran et al. 1998].

Bekannt ist weiterhin, dass Medikamente die Motilität des Magens beeinflussen können. Dazu gehören unter anderem Anticholinergika, Opiate, Lithium, Atropin, Calciumkanalblocker und L-Dopa und Dopaminagonisten [Patrick et al. 2008; Horowitz et al. 2001]. Bei Parkinson sind in diesem Zusammenhang insbesondere die beiden letztgenannten Medikamente von Bedeutung. Es wurde gezeigt, dass sie zu einer Verzögerung der Magenentleerung bei IPS-Patienten führen können [Djaldetti et al. 1996; Hardoff et al. 2001; Evans et al. 1981]. In der vorliegenden Studie wurden zwar

alle IPS- Patienten im definierten „Off“ untersucht, d.h. die letzte Einnahme der Parkinson-Medikation lag mindestens 12 Stunden zurück, und Patienten unter Einnahme von Dopaminagonisten mit einer Halbwertszeit von >12 Stunden und unter Therapie mit Anticholinergika wurden ausgeschlossen. Auf diese Art haben wir versucht diesen Einflussfaktor zu kontrollieren, Langzeiteffekte der dopaminergen Medikation auf die Magenmotilität konnten wir so aber nicht ausschließen. Insbesondere Selegilin ist durch eine lange biologische Halbwertszeit (HWZ) von 40 Tagen gekennzeichnet [Fowler et al. 1994]. Passend dazu sieht man im Streudiagramm der GMI- Werte einen Ausreißer nach oben durch den Wert des Probanden, der Selegilin und L-Dopa einnahm (siehe Grafik 3). Ein möglicher – positiver – Effekt durch Selegilin auf die Magenmotilität kann folglich diskutiert werden. Da jedoch die peripheren Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Selegilin bei selektiver Hemmung der zentralen MAO B gering sind, ist ein Einfluss auf die Magenmotilität als Langzeiteffekt zwar nicht auszuschließen aber eher unwahrscheinlich. Langzeiteffekte durch L-Dopa sind ebenfalls relativ unwahrscheinlich, da die HWZ zwischen 0,5 und 2 Stunden liegt. Die HWZ der Dopaminagonisten ist je nach Präparat sehr variabel und reicht von 0,5 (Apomorphin) bis 110 Stunden (Cabergolin). Da gastrointestinale Nebenwirkungen unter Dopaminagonisten eine zentrale Rolle spielen, muss ein langfristiger Einfluss auf die Magenmotilität durchaus in Betracht gezogen werden. Gleiches gilt für die Anticholinergika. Auch ist in dieser Medikamentengruppe die Variabilität der HWZ sehr hoch, zusätzlich liegen für einige Präparate diesbezüglich gar keine Daten vor [Gasser, Schulz 2007]. Für diese Studie sind Effekte der Anticholinergika jedoch nicht relevant, da IPS- Patienten unter Therapie mit dieser Medikation ausgeschlossen waren. Die Medikamente der IPS- Patienten in dieser Studie waren L-Dopa, Selegilin und die Non-Ergoline Rotigotin (HWZ 5-7 Stunden) und Pramipexol (HWZ 8-12 Stunden). Zusammenfassend zeigt weder das Streudiagramm für den GMI noch das für die Amplitude Cluster der Werte von de novo Patienten im Vergleich zu behandelten Patienten, was gegen eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Anti-Parkinson Medikation spricht (siehe Grafiken 3 und 4). Der beschriebene Ausreißer mit entsprechender Verzerrung des Mittelwerts der GMI- Werte der Patienten könnte allerdings in Kombination mit der kleinen Gruppengröße der Studie eine Ursache dafür sein, dass die Unterschiede des GMI zwischen den Probandengruppen keine Signifikanz erreichten. Um mögliche Langzeiteffekte der Anti-Parkinson Medikamente auf die Magenmotilität zu untersuchen müssen nachfolgende Studien an de novo Patienten, d.h. Patienten, die bisher keine medikamentöse Parkinsontherapie erhalten haben, stattfinden.

In der Gruppe der Kontrollpersonen findet sich bei den GMI-Werten ein Ausreißer nach unten (siehe Grafik 3). Hier liegt also ebenfalls eine Verzerrung des Mittelwerts vor und folglich eine weitere mögliche Ursache dafür, dass der Unterschied der GMI-Werte zwischen den Probandengruppen keine Signifikanz erreichte. Einen Einfluss auf den niedrigen GMI-Wert dieser Kontrollperson hatte möglicherweise ihr geringer BMI von 21,1, der den niedrigsten BMI-Wert in der KP-Gruppe darstellt. In Übereinstimmung mit diesem vermuteten Zusammenhang war die Korrelation von BMI und GMI in der Korrelationsanalyse positiv. Weiterhin war die Patientin einer der vier Kontrollpersonen, die in der Anamnese dyspeptische Beschwerden angab. Auch hier besteht ein möglicher Zusammenhang zu der reduzierten Magenmotilität.

Ein weiterer Ausreißer findet sich im Streudiagramm der Amplituden (siehe Grafik 4): Es ist eine deutlich erhöhte Amplitude bei einer Patientin im Vergleich zu den übrigen Werten der IPS- Gruppe erkennbar. Auch hier entsteht eine Verzerrung des Mittelwerts, die den Unterschied der Amplituden-Werte zwischen den beiden Gruppen verringert. Die übrigen klinischen Daten dieser Patientin geben mögliche Hinweise auf Gründe für die erhöhte Amplitude: Interessant ist wie bei der oben beschriebenen Patientin der mögliche Zusammenhang von BMI und Magenmotilität: Der BMI lag bei 32,7, was dem höchsten Wert in der IPS-Gruppe entspricht. Passend hierzu war die Korrelation von BMI und Amplitude in der Korrelationsanalyse positiv. Weiterhin war die Patientin erst seit einem Jahr erkrankt. Dieser Wert liegt unter dem Mittelwert der Erkrankungsdauer von 2,7 Jahren und auch hier zeigte die Korrelationsanalyse entsprechend eine negative Korrelation von Erkrankungsdauer und Werten der Magenmotilität. Die Werte des UPDRS korrelierten positiv mit der Amplitude, waren bei dieser Patientin aber nur geringfügig höher als die Mittelwerte der IPS- Gruppe und sind daher in diesem Zusammenhang nicht besonders zu berücksichtigen (Patientin: UPDRS gesamt: 33; Teil III: 20; Mittelwerte: gesamt: 30,7; Teil III 19,2). Weiterhin nahm die Patientin Sertralin (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) sowie Clonazepam ein. Eine direkte Wirkung auf die Magenmotilität ist zwar nicht bekannt, jedoch werden bei Sertralin als typische Nebenwirkung gastrointestinale Beschwerden beschrieben. Genauere Untersuchungen über einen möglichen Einfluss dieser Medikamente auf die Magenfunktion bei IPS-Patienten stehen aus.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die reduzierte Magenmotilität nicht mit dyspeptischen Beschwerden wie epigastrischen Schmerzen, Aufstoßen oder Übelkeit einhergehen muss: Keiner der IPS- Patienten litt an Symptomen, während vier der Kontrollpersonen von gastrointestinalen Beschwerden berichteten (siehe Tab. 3). Auch Goetze und Kollegen konnten keine Assoziation zwischen gastrointestinalen Symptomen und der Magenentleerung feststellen [Goetze et al. 2006]. Eine Ausnahme in unserer Studie

bildet die oben beschriebene Kontrollperson, die mit ihrem niedrigen GMI-Wert im Sinne einer reduzierten Magenmotilität einen deutlichen Ausreißer nach unten bildet und über dyspeptische Beschwerden berichtete. Hier liegt entsprechend ein möglicher Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und veränderter Magenmotilität vor. Diese Ergebnisse spiegeln die eingangs dargestellte Problematik wieder – es ist unklar, wie und ob objektiv erhobene Parameter der Magenentleerung mit der Klinik bei IPS- Patienten korrelieren. Zukünftige Studien sollten diese Zusammenhänge genauer untersuchen mit dem Ziel die Vorhersagbarkeit einer veränderten Magenfunktion durch entsprechende Symptome zu ermöglichen.

Die Studie zeigt, dass die reduzierte Motilität Ausdruck verringerter Amplituden der kontraktile Wellen ist. Von Interesse wäre nun, die Mechanismen herauszufinden, die für diese Komponente der Kontraktion verantwortlich sind, welche Strukturen im Magen also bei IPS-Patienten pathologisch verändert sein könnten: Welche Nervenzellen, Muskelzellen, Transmitter und Hormone sind beteiligt? Sind cholinerge, dopaminerge, VIP- oder andere Neurone für diese Komponente der Kontraktion verantwortlich? Und sind entsprechende Strukturen von LBs oder LNs befallen? Zusätzliche histo- und immunpathologische Untersuchungen von entnommenen Gewebeproben und Blutuntersuchungen zur Beurteilung des Hormonhaushalts des Magens können Aufschluss über diese Fragen geben.

Darüber hinaus sollten in nachfolgenden Studien folgende Eigenschaften der Magenentleerung bei IPS- Patienten genauer untersucht werden um Erkenntnisse über diejenigen Komponenten zu erlangen, die eine Ursache für die verzögerte Magenentleerung bei IPS- Patienten darstellen:

In diesem Zusammenhang sind beispielsweise Untersuchungen der Cajalzellen von Interesse, die als Schrittmacherzellen eine mögliche Ursache für die motorische Dysfunktion darstellen. Bei diabetischer Gastroparese wurde das Fehlen dieser Zellen bereits gezeigt [Waseem et al. 2009; Patrick et al. 2008]. Bei IPS- Patienten konnte bisher als möglicher Ausdruck von Abnormitäten im Schrittmachersystem zwar gezeigt werden, dass die myoelektrische Aktivität erniedrigt ist [Soykan et al. 1999], direkte Untersuchungen über das neuropathologische Korrelat liegen aber bisher nicht vor. Untersuchungen an Patienten mit Gastroparese zeigten in Übereinstimmung mit Soykan und Kollegen eine hohe Prävalenz elektrischer Dysrhythmien als mögliche Ursache für eine verlangsamte Magenentleerung [Horowitz et al. 2001].

In der vorliegenden Studie wurde ausschließlich die Magenmotilität untersucht. Interessant ist die Frage, inwieweit die Magenmotilität mit der Magenentleerung

korreliert. Es steht außer Frage, dass die Motilität unentbehrlich für die Entleerung ist [Kunz et al. 1998; Horowitz et al. 2001], wie viel ihr im Vergleich zu anderen Faktoren dabei an Gewicht zukommt, ist aber unklar. Insofern ist diese Studie limitiert auf Aussagen die Motilität betreffend und erlaubt nur Mutmaßungen hinsichtlich der Magenentleerung. Im Rahmen von Untersuchungen auf dem Gebiet der Manometrie, die nur die Motilität erfasst, wurde gezeigt, dass ein reduzierter Motilitätsindex der postprandialen distalen antralen Kontraktion signifikant mit einer verzögerten Magenentleerung von festen Speisen korreliert [Szarka et al. 2009]. Kunz und Kollegen betonten, dass die gleichzeitige Messung von Magenentleerung und –motilität mittels MRT eine direkte Korrelation dieser beiden Parameter ermögliche [Kunz et al. 1998]. Zukünftige Studien sollten also zum Ziel haben die Untersuchungen der Magenfunktion von IPS- Patienten entsprechend zu erweitern, um die einzelnen Komponenten der Magenentleerung miteinander in Beziehung setzen zu können. Wichtig ist hierbei neben der zusätzlichen Erfassung der Magenentleerung die Messung der gastralen Sekretion. Auch bei dieser findet man eine Reduktion bei IPS- Patienten [Jost et al. 1997].

Weiterhin ist die Untersuchung von Unterschieden der Magenmotilität in den verschiedenen Phasen der Magenentleerung sowie in den einzelnen Abschnitten des Magens von Interesse. Hierzu gibt es bereits zahlreiche MRT-Untersuchungen bei Gesunden und Patienten mit anderen Erkrankungen als IPS, wobei noch weitestgehend Uneinigkeit über die genaue Bedeutung der Kontraktilität der einzelnen Abschnitte und ihrem Einfluss auf die Magenentleerung herrscht [Marciani et al. 2001; Indireskumar et al. 2000; Kunz et al. 1999; Evans et al. 1993]. Viele Autoren gehen davon aus, dass dem proximalen Magen eine entscheidende Rolle in der Entleerung von festen Speisen zukommt, während das Antrum für die Entleerung von Flüssigkeiten verantwortlich ist [Collins et al. 1991; Kunz et al. 1999]. Auch Pyloruskontraktionen nehmen eine Funktion in der Regulation der Magenentleerung ein. In Untersuchungen wurde bei Patienten mit Gastroparese eine antrale Hypomotilität festgestellt, wohingegen sich eine gesteigerte pylorische Aktivität nicht als wesentlicher Faktor in der Genese der verzögerten Magenentleerung zeigte [Horowitz et al. 2001]. Zur Magenmotilität bei IPS gibt es hierzu bisher keine Daten. In unserer Studie wurden die Kontraktionswellen nicht auf Unterschiede in den einzelnen Magenabschnitten hin beurteilt, sondern in ihrem Gesamtverlauf durch den Magen ausgewertet. Auch Details über ihre Ursprünge haben wir nicht untersucht.

Die Kontraktionen in der postprandialen Phase sind weitestgehend nicht-okklusiv, während in der interdigestiven Phase intensive okklusive Kontraktionen auftreten können [Evans et al. 1993; Partrick et al. 2008]. In dieser Studie befanden sich die



Probanden zum Zeitpunkt der Untersuchung mit durchschnittlich 95 Minuten nach Testmahlzeiteinnahme in der postprandialen Phase, die Kontraktionen der interdigestiven Phase, die erst 4-5 Stunden nach einer Mahlzeit beginnt, wurden nicht untersucht. Hierzu wäre eine zweite Untersuchung notwendig gewesen, die wir in dieser Pilotstudie aus logistischen Gründen nicht durchführen konnten. In nachfolgenden Studien sollte eine genauere Untersuchung der Magenmotilität bei IPS-Patienten auf Unterschiede in einzelnen Magenabschnitten und Entleerungsphasen stattfinden. Als Methode, die im Detail die Darstellung des gesamten Magens ermöglicht, ist die MRT hierfür geeignet.

Zusammenfassend ist es also Aufgabe zukünftiger Studien, das umfassende diagnostische Potential der MRT in der Untersuchung des Magens bei IPS-Patienten genauer zu untersuchen.

### **Ausblick und Bedeutung für die Forschung**

Die Echtzeit-MRT stellt eine nicht-invasive, strahlungsfreie, weithin verfügbare, schnelle und exakte Methode dar, um die Magenmotilität einschließlich der zugrunde liegenden Pathophysiologie bei IPS-Patienten im Detail darzustellen. Nachfolgende Untersuchungen an größeren und homogenen Probandengruppen sind notwendig, um die Validität und das diagnostische Potential dieser Methode in der Frühdiagnose des M. Parkinson zu prüfen.

In Kombination mit anderen Untersuchungen kann die MRT als neues Forschungsinstrument auf diesem Gebiet einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis der Pathophysiologie der gestörten Magenfunktion bei Parkinson leisten. Zukünftige Untersuchungen werden zeigen, inwieweit diese Untersuchung auch im Rahmen der Frühdiagnose des IPS sinnvoll ist.

## **5. ZUSAMMENFASSUNG**

### **5.1. Zusammenfassung**

Eine verzögerte Magenentleerung ist eines der nicht-motorischen Symptome, die bei IPS zu beobachten sind. Sie ist ein häufiges Phänomen und tritt bereits in frühen Krankheitsstadien auf [Goetze et al. 2006; Djaldetti et al. 1996]. Die auf sie zurückzuführenden klinischen Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen sind bei IPS-Patienten weniger von Bedeutung als der mögliche Einfluss einer verzögerten Magenentleerung auf die L-Dopa Resorption und die resultierenden Wirkfluktuationen. Weiterhin ist die verzögerte Magenentleerung als frühes Zeichen der Erkrankung von

Interesse im Rahmen der Frühdiagnostik und -therapie. Kenntnisse über die Magenphysiologie und –pathophysiologie sind im Allgemeinen und im Speziellen bei Parkinson bisher begrenzt. Dies ist unter anderem auf unzureichende diagnostische Möglichkeiten zurückzuführen [Horowitz et al. 2001].

Ziel dieser Pilotstudie war es, die Machbarkeit der Echtzeit-MRT zur Untersuchung der Magenmotilität in der Anwendung bei IPS- Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zu prüfen und erste Daten zu möglichen Veränderungen bei IPS- Patienten zu gewinnen. Zu diesem Zweck wurden zehn IPS- Patienten und zehn Kontrollpersonen untersucht. Die Probanden wurden nach Alter, BMI und Geschlecht gematcht. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der IPS- Patienten betrug 2,7 Jahre, sechs der Patienten waren bisher nicht medikamentös anbehandelte (de novo) Patienten. Bei allen Probanden wurde eine MRT des Magens nach nüchterner Testmahlzeiteinnahme durchgeführt. Die IPS- Patienten wurden im definierten „Off“ untersucht. Es wurde aus den MRT-Aufnahmen der GMI (gastric motility index) als Ausdruck für die Magenmotilität ermittelt, der sich wie folgt aus Geschwindigkeit ( $v$ ) und Amplitude ( $d$ ) einer peristaltischen Welle zusammensetzt:  $GMI=v*d$ . Weiterhin wurden alle Teilnehmenden körperlich untersucht und mittels folgender Fragebögen klinisch charakterisiert: PANDA, H&Y, UPDRS und MMST.

Es zeigte sich ein erniedrigter GMI der IPS- Patienten im Vergleich zu dem der Kontrollpersonen (KP) ( $11 \text{ mm}^2/\text{s}$  [IPS] vs.  $16,5 \text{ mm}^2/\text{s}$  [KP]). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, ließ sich aber dahingehend interpretieren, dass er einen Trend hin zu einer reduzierten Magenmotilität bei IPS- Patienten anzeigte. Für die Geschwindigkeit der peristaltischen Wellen ergab sich fast kein Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $2,08 \text{ mm/s}$  [IPS] vs.  $2,07 \text{ mm/s}$  [KP]). Hingegen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Amplituden mit niedrigeren Werten für die IPS- Patienten im Vergleich zu denen der KP ( $5,35 \text{ mm}$  [IPS] vs.  $8,06 \text{ mm}$  [KP]). Daraus ließ sich unter Berücksichtigung der Formel für den GMI ( $GMI=v*d$ ) ableiten, dass der erniedrigte GMI bei nahezu gleichbleibender Geschwindigkeit auf erniedrigte Amplituden zurückzuführen war.

Die Korrelationsanalyse zeigte, dass der Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen (62 Jahre [IPS] vs. 53 Jahre [KP]) nicht mit den Ergebnissen der Magenmotilität zusammenhing und somit eine Verzerrung, welche alleine auf den Altersunterschied zurückzuführen ist, unwahrscheinlich ist. Weiterhin zeigten sich im Streudiagramm für GMI und Amplitude keine Cluster der Werte von de novo Patienten im Vergleich zu Patienten unter Medikamenteneinnahme. Auch hier ist folglich eine Verzerrung der Ergebnisse durch diesen Faktor nicht wahrscheinlich. Langzeiteffekte der Medikation konnten wir jedoch nicht ausschließen.

Wir lieferten in dieser Studie erste Evidenz, dass die Echtzeit-MRT eine geeignete Methode darstellt, um die Magenmotilität bei IPS- Patienten zu untersuchen und zusätzlich zugrunde liegende Mechanismen zu visualisieren. Dies stellt einen entscheidenden Vorteil gegenüber anderen Methoden dar, mit denen die Untersuchung von Details der Magenentleerung in dieser Form bisher nicht möglich war. Darüber hinaus ist die MRT nicht-invasiv, gut verfügbar, strahlungsfrei, zeiteffizient, kostengünstig und liefert exakte Messdaten.

Nachfolgende Studien an einer großen, homogenen Gruppe von de novo IPS- Patienten, gematchten KP und Patienten mit Erkrankungen, die das ENS beeinträchtigen, sind notwendig um diese Untersuchungstechnik hinsichtlich des diagnostischen Potentials und der Validität genauer zu evaluieren.

## **5.2. Abstract**

Delayed gastric emptying is one of the non-motor symptoms of Parkinson's disease (PD). It is a frequent phenomenon and already emerges in the early stages of the disease [Goetze et al. 2006; Djaldetti et al. 1996]. Resulting symptoms such as nausea and vomiting caused by delayed gastric emptying are of less importance for PD patients than its possible influence on the L-Dopa resorption and the resulting motor fluctuations. Furthermore considering delayed gastric emptying as an early indicator of the disease it is of interest in the context of early diagnosis and therapy. Knowledge about gastric physiology and pathophysiology has been generally limited; especially concerning Parkinson's disease. Among other things this is due to a lack of diagnostic ability [Horowitz et al. 2001].

The aim of this pilot study was to analyse the feasibility of real-time MRI to examine gastric motility in its application on PD patients as compared to healthy controls and to gain first data about possible changes in PD patients. For this purpose, ten PD patients and ten healthy volunteers were examined. The subjects were selected based on age, BMI and gender. The average duration of the disease in PD patients was 2.7 years. Six of the patients were drug-naive patients. All patients underwent real-time MRI of the stomach after an overnight fast and a standardized test-meal. The PD patients were examined in the defined „Off“. The gastric motility index (GMI) was calculated as a measure of gastric motor function. The GMI was calculated for each patient using the formula:  $GMI = v \cdot d$ .  $v$  and  $d$  are the velocity and the amplitude of a peristaltic wave. Additionally, all subjects were interviewed for a detailed history and underwent a

thorough physical and neurological examination including the PANDA, H&Y, UPDRS and MMST.

The PD patients showed a lower GMI compared to the controls (11 mm<sup>2</sup>/s [PD] vs. 16,5 mm<sup>2</sup>/s [control]). This difference was statistically not significant and can be interpreted as a trend towards a decreased gastric motility. The velocity of peristaltic waves was virtually the same in both groups (2,08 mm/s [PD] vs. 2,07 mm/s [controls]). In contrast, there was a statistically significant difference in amplitude; showing lower values in the PD patients compared to the controls (5,35 mm [PD] vs. 8,06 mm [controls]). Considering this and the formula for the GMI ( $GMI=v*d$ ) the trend towards a decreased GMI in PD patients in comparison to the healthy subjects was due to a difference in the amplitude of peristaltic contractions while the velocity was consistent in both groups.

The analysis of correlation showed, that the age difference in both groups (62 years [PD] vs. 53 years [controls]) was not related to the results of gastric motility, so that biased results due to age are unlikely. Further, no cluster of values of de novo patients in comparison to patients under medication could be seen in the scatter plot for GMI and amplitude. Thus, biased results through this factor are unlikely here as well. Long-term effects of medication, however, could not be excluded.

This study provides first evidence, that real-time MRI can be used for examining gastric motility in PD patients, and furthermore, to visualize underlying mechanism. This represents a crucial advantage over other methods, of which the examination of certain specific aspects of gastric emptying were not possible in this way until now. Moreover, MRI is non-invasive, widely available, radiation-free, time efficient, inexpensive and provides exact data.

Investigations in a large, homogenous sample of de novo PD patients, matched controls and patients with disorders affecting the gastric nervous system are necessary to determine the discriminatory power and validity of this technique.

## 6. LITERATUR

Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Grandinetti A, Blanchette PL, Popper JS, Ross GW. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001 Aug 14;57(3):456-62.

Ajaj W, Goehde SC, Papanikolaou N, Holtmann G, Ruehm SG, Debatin JF, Lauenstein TC. Real time high resolution magnetic resonance imaging for the assessment of gastric motility disorders. *Gut*. 2004 Sep;53(9):1256-61.

Ajaj W, Lauenstein T, Papanikolaou N, Holtmann G, Goehde SC, Ruehm SG, Debatin JF. Real-time high-resolution MRI for the assessment of gastric motility: pre- and postpharmacological stimuli. *J Magn Reson Imaging*. 2004 Apr;19(4):453-8.

AWMF Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Parkinson-Syndrome, Diagnostik und Therapie. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/>. Stand: 01.10.2009. Nach: Diener HC, Putzki N: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4.Auflage, Thieme Stuttgart, 2008.

Borovicka J, Lehmann R, Kunz P, Fraser R, Kreiss C, Crelier G, Boesiger P, Spinass GA, Fried M, Schwizer W. Evaluation of gastric emptying and motility in diabetic gastroparesis with magnetic resonance imaging: effects of cisapride. *Am J Gastroenterol*. 1999 Oct;94(10):2866-73.

Bortz J. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 6. Auflage. Springer, Berlin, 2005.

Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett*. 2006 Mar 20;396(1):67-72. Epub 2005 Dec 5.

Braak H, Sastre M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol*. 2007 Apr;113(4):421-9. Epub 2007 Feb 9.

Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004 Oct;318(1):121-34. Epub 2004 Aug 24. Review.

Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm*. 2003 May;110(5):517-36. Review.

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211.

Carbone SF, Tanganelli I, Capodivento S, Ricci V, Volterrani L. Magnetic resonance imaging in the evaluation of the gastric emptying and antral motion: Feasibility and reproducibility of a fast non-invasive technique. *Eur J Radiol*. 2009 May 27.

Cardoso-Júnior A, Coelho LG, Savassi-Rocha PR, Vignolo MC, Abrantes MM, de Almeida AM, Dias EE, Vieira Júnior G, de Castro MM, Lemos YV. Gastric emptying of solids and semi-solids in morbidly obese and non-obese subjects: an assessment

using the 13C-octanoic acid and 13C-acetic acid breath tests. *Obes Surg*. 2007 Feb;17(2):236-41.

Cersosimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord*. 2008 Jun 15;23(8):1065-75.

Clarkston WK, Pantano MM, Morley JE, Horowitz M, Littlefield JM, Burton FR. Evidence for the anorexia of aging: gastrointestinal transit and hunger in healthy elderly vs. young adults. *Am J Physiol*. 1997 Jan;272(1 Pt 2):R243-8.

Collins PJ, Houghton LA, Read NW, Horowitz M, Chatterton BE, Heddl R, Dent J. Role of the proximal and distal stomach in mixed solid and liquid meal emptying. *Gut*. 1991 Jun;32(6):615-9.

Córdova-Fraga T, De la Roca-Chiapas JM, Solís S, Sosa M, Bernal-Alvarado J, Hernández E, Hernández-González M. Gender difference in the gastric emptying measured by magnetogastrography using a semi-solid test meal. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2008 Dec;38(4):240-5.

Djaldetti R, Baron J, Ziv I, Melamed E. Gastric emptying in Parkinson's disease: patients with and without response fluctuations. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):1051-4.

Doran S, Jones KL, Andrews JM, Horowitz M. Effects of meal volume and posture on gastric emptying of solids and appetite. *Am J Physiol*. 1998 Nov;275(5 Pt 2):R1712-8.

Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology*. 1992 Apr;42(4):726-32. Review.

Edwards. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991; 6: 151-156.

Evans MA, Broe GA, Triggs EJ, Cheung M, Creasey H, Paull PD. Gastric emptying rate and the systemic availability of levodopa in the elderly parkinsonian patient. *Neurology*. 1981 Oct;31(10):1288-94.

Evans DF, Lamont G, Stehling MK, Blamire AM, Gibbs P, Coxon R, Hardcastle JD, Mansfield P. Prolonged monitoring of the upper gastrointestinal tract using echo planar magnetic resonance imaging. *Gut*. 1993 Jun;34(6):848-52.

Feinle C, Kunz P, Boesiger P, Fried M, Schwizer W: Scintigraphic validation of a magnetic resonance imaging method to study gastric emptying of a solid meal in humans. *Gut* 44, 106-111 (1999).

Fowler JS, Volkow ND, Logan J, Wang GJ, MacGregor RR, Schyler D, Wolf AP, Pappas N, Alexoff D, Shea C, et al. Slow recovery of human brain MAO B after L-deprenyl (Selegiline) withdrawal. *Synapse*. 1994 Oct;18(2):86-93.

Gasser T, Schulz JB. Parkinson-Syndrom. In: Brandt T, J Dichgans, H-Ch Diener. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. 5. Auflage. Kohlhammer, Stuttgart, 2007

Gentilcore D, Hausken T, Horowitz M, Jones KL. Measurements of gastric emptying of low- and high-nutrient liquids using 3D ultrasonography and scintigraphy in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil*. 2006 Dec;18(12):1062-8

- Gilja OH, Lunding J, Hausken T, Gregersen H. Gastric accommodation assessed by ultrasonography. *World J Gastroenterol*. 2006 May 14;12(18):2825-9. Review.
- Gleixner C, Müller M, Wirth S. *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis*. 5. Auflage. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 2006/2007.
- Goetze O, Nikodem AB, Wieczorek J, Banasch M, Przuntek H, Mueller T, Schmidt WE, Voitalla D. Predictors of gastric emptying in Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2006 May;18(5):369-75.
- Goetze O, Wieczorek J, Mueller T, Przuntek H, Schmidt WE, Voitalla D. Impaired gastric emptying of a solid test meal in patients with Parkinson's disease using <sup>13</sup>C-sodium octanoate breath test. *Neurosci Lett*. 2005 Mar 3;375(3):170-3. Epub 2004 Nov 30.
- Goetze O, Treier R, Fox M, Steingoetter A, Fried M, Boesiger P, Schwizer W. The effect of gastric secretion on gastric physiology and emptying in the fasted and fed state assessed by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil*. 2009 Jul;21(7):725-e42. Epub 2009 Apr 1.
- Greene JG, Noorian AR, Srinivasan S. Delayed gastric emptying and enteric nervous system dysfunction in the rotenone model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2009 Jul;218(1):154-61. Epub 2009 May 3.
- Gumaste V, Baum J. Treatment of gastroparesis: an update. *Digestion*. 2008;78(4):173-9. Epub 2008 Dec 18.
- Hardoff R, Sula M, Tamir A, Soil A, Front A, Badarna S, Honigman S, Giladi N. Gastric emptying time and gastric motility in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001 Nov;16(6):1041-7.
- den Hartog Jager WA, Bethlem J. The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Nov;23:283-90.
- Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007 Dec;33(6):599-614. Epub 2007 Oct 24.
- Horowitz M, Su YC, Rayner CK, Jones KL. Gastroparesis: prevalence, clinical significance and treatment. *Can J Gastroenterol*. 2001 Dec;15(12):805-13. Review.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *JNNP* 1992;55:181-184.
- Hutson WR, Wald A. Obesity and weight reduction do not influence gastric emptying and antral motility. *Am J Gastroenterol*. 1993 Sep;88(9):1405-9.
- Indireskumar K., Brasseur J. G., Faas H., Hebbard G. S., Kunz P., Dent J., Feinle C., Li M., Boesiger P., Fried M., Schwizer W. (2000). Relative contributions of „pressure pump“ and „peristaltic pump“ to gastric emptying. *Am J Physiol (Gastrointest Liver Physiol)* 278, G604-G616.
- Jost WH. Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease: effects of antiparkinsonian treatment and guidelines for management. *Drugs aging* 1997; 10: 249-258 .

- Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2003; 250 (Suppl.1): 28-30.
- Jost WH. Diagnostik des Parkinsonsyndroms. 1. Auflage. UNI-MED, Bremen, 2008.
- Kaufmann H. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004; 63: 1093-5.
- Klinke R, Silbernagl S. Lehrbuch der Physiologie. 4. Auflage. Thieme, Stuttgart, 2003.
- Korczyn AD. Autonomic nervous system disturbances in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990; 53: 463-468.
- Kunz, P., Feinle, C., Schwizer, W., Fried, M., Boesiger, P. (1999). Assessment of gastric motor function during the emptying of solid liquid meals in humans by MRI. *J. Mag. Reson. Imaging* 9, 75-80.
- Kunz P, Crelier GR, Schwizer W, Borovicka J, Kreiss C, Fried M, Boesiger P. Gastric emptying and motility: assessment with MR imaging--preliminary observations. *Radiology*. 1998 Apr;207(1):33-40.
- Lackner K-J in Bücheler E, Lackner K-J, Thelen M. Einführung in die Radiologie. Diagnostik und Intervention. 11. Auflage. Thieme, Stuttgart, 2005.
- Li ZS, Pham TD. Enteric dopaminergic neurons: definition, development lineage, and effects of extrinsic denervation. *J Neurosci* 2004; 24: 1330-9.
- Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res*. 2005 Apr;15(2):76-82.
- Marciani L, Young P, Wright J, Moore R, Coleman N, Gowland PA, Spiller RC. Antral motility measurements by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil*. 2001 Oct;13(5):511-8.
- Marciani L, Young P, Wright J, Moore RJ, Evans DF, Spiller RC, Gowland PA: Echoplanar imaging in GI clinical practice: Assessment of gastric emptying and antral motility in four patients. *J Magn Reson Imaging* 12, 343-346 (2000).
- Marek K, Jennings D. Can we image premotor Parkinson disease? *Neurology*. 2009 Feb 17;72(7 Suppl):S21-6. Review.
- Masuhr K, Neumann M. Duale Reihe Neurologie. 6. Auflage. Thieme, Stuttgart, 2007.
- Maughan RJ, Leiper JB. Methods for the assessment of gastric emptying in humans: an overview. *Diabet Med*. 1996 Sep;13(9 Suppl 5):S6-10. Review.
- Medhus A. W., Sandstad O., Bredesen J., Husebye E. (1999). Delay of gastric emptying by the duodenal intubation: sensitive measurement of gastric emptying by the paracetamol absorption test. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 13, 609-620.
- Müller T, Erdmann C, Bremen D, Schmidt WE, Muhlack S, Woitalla D, Goetze O. Impact of gastric emptying on levodopa pharmacokinetics in Parkinson disease patients. *Clin Neuropharmacol*. 2006 Mar-Apr;29(2):61-7.
- Natale G, Pasquali L, Ruggieri S, Paparelli A, Fornai F. Parkinson's disease and the gut: a well known clinical association in need of an effective cure and explanation. *Neurogastroenterol Motil*. 2008 Jul;20(7):741-9. Review.



Patrick A, Epstein O. Review article: gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 May;27(9):724-40. Epub 2008 Feb 4.

Parkinson J. An Essay on the shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002 Spring;14(2):223-36; discussion 222.

Pfeiffer RF Gastrointestinal dysfunction in Parkinsons disease. *Lancet. Neurol.* 2003; 2: 107-16.

Pierantozzi M, Pietroiusti A, Brusa L, Galati S, Stefani A, Lunardi G, Fedele E, Sancesario G, Bernardi G, Bergamaschi A, Magrini A, Stanzione P, Galante A. Helicobacter pylori eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology.* 2006 Jun 27;66(12):1824-9.

Pirker W. SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen. *J. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* 2/2004. 9-19.

Przuntek H, Müller T, Riederer P. Diagnostic staging of Parkinson's disease: conceptual aspects. *J Neural Transm.* 2004 Feb;111(2):201-16. Review.

Quigley EMM. Gastrointestinal dysfunction in Parkinsons´s disease. *Sem Neurol* 1996; 16: 245-250.

De Schepper HU, Cremonini F, Chitkara D, Camilleri M. Assessment of gastric accommodation: overview and evaluation of current methods. *Neurogastroenterol Motil.* 2004 Jun;16(3):275-85. Review.

Schmidt RF, Lang F, Thews G. *Physiologie des Menschen.* 29. Auflage. Springer, Berlin/Heidelberg/NewYork, 2005.

Schwizer W, Fox M, Steingötter A. Non-invasive investigation of gastrointestinal functions with magnetic resonance imaging: towards an "ideal" investigation of gastrointestinal function. *Gut.* 2003 Jun;52 Suppl 4:iv34-9.

Schwizer W, Steingötter A, Fox M, Zur T, Thumshirn M, Bösigler P, Fried M. Non-invasive measurement of gastric accommodation in humans. *Gut.* 2002 Jul;51 Suppl 1:i59-62. Review.

Schwizer W, Fraser R, Borovicka J, Crelier G, Boesiger P, Fried M. Measurement of gastric emptying and gastric motility by magnetic resonance imaging (MRI). *Dig Dis Sci.* 1994 Dec;39(12 Suppl):101S-103S.

Schwizer W, Steingoetter A, Fox M. Magnetic resonance imaging for the assessment of gastrointestinal function. *Scand J Gastroenterol.* 2006 Nov;41(11):1245-60. Review.

Sica GT. MR imaging for assessment of gastric motility disorders: has its time come? *Radiology.* 1998 Apr;207(1):9-10.

Siddiqui MF. Autonomic dysfunction in Parkinson´s disease: a comprehensive symptom survey. *Parkinsonism Relat. Disord* 2002; 8: 277-84.

Siegel JA, Urbain JL, Adler LP, Charkes ND, Maurer AH, Krevsky B, Knight LC, Fisher RS, Malmud LS. Biphasic nature of gastric emptying. *Gut.* 1988 Jan;29(1):85-9.

Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, Torbey C, Sengupta A, Pfeiffer R, Quigley EM. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet*. 1995 Sep 30;346(8979):861-4.

Singaram C. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic obstipation. *Lancet* 1995; 346: 861-4.

Soykan I, Lin Z, Bennett JP, McCallum RW. Gastric myoelectrical activity in patients with Parkinson's disease: evidence of a primary gastric abnormality. *Dig Dis Sci*. 1999 May;44(5):927-31.

Soykan I, Sarosiek I, Shifflett J, Wooten GF, McCallum RW. Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997 Nov;12(6):952-7.

Statistical Package for the Social Sciences – SPSS 17.0 für Windows, 2008.

Steingoetter A, Fox M, Treier R, Weishaupt D, Marincek B, Boesiger P, Fried M, Schwizer W. Effects of posture on the physiology of gastric emptying: a magnetic resonance imaging study. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Oct;41(10):1155-64.

Szarka LA, Camilleri M. Methods for measurement of gastric motility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009 Mar;296(3):G461-75. Epub 2009 Jan 15. Review.

Thomaides T, Karapanayiotides T, Zoukos Y, Haeropoulos C, Kerezoudi E, Demacopoulos N, Floodas G, Papageorgiou E, Armakola F, Thomopoulos Y, Zaloni I. Gastric emptying after semi-solid food in multiple system atrophy and Parkinson disease. *J Neurol*. 2005 Sep;252(9):1055-9. Epub 2005 Apr 4.

Thurn P, Bücheler E, Lackner KJ, Thelen M. Einführung in die radiologische Diagnostik. 10.Auflage, Thieme, Stuttgart, 1998.

Tolnay M. Alpha-synuclein and tau: abnormal protein deposits characterise the Parkinson-(plus)-syndrome. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2000; 151: 136-45.

Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*. 2009 Feb 17;72(7 Suppl):S12-20. Review.

Trepel M. Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 3. Auflage. Urban & Fischer, München/Jena, 2006.

Vaughan CJ. Identification and regional distribution of the dopamine D (1A) receptor in the gastrointestinal tract. *Am J Physiol. Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: 599-609.

Verbaan D. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 333-41.

Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E, Takeda S, Ikuta F. Lewy bodies in the visceral autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 1993;60:609-12.

Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: an immunohistochemical study of Lewy body-containing neurons in the enteric nervous system. *Acta Neuropathol*. 1990;79(6):581-3.

Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Lewy bodies in the enteric nervous system in Parkinson's disease. *Arch Histol Cytol.* 1989;52 Suppl:191-4. Review.

Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol.* 1988;76(3):217-221.

Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations. *World J Gastroenterol.* 2009 Jan 7;15(1):25-37. Review.

Wolters EC, Francot C, Bergmans P, Winogrodzka A, Booij J, Berendse HW, Stoof JC. Preclinical (premotor) Parkinson's disease. *J Neurol.* 2000 Apr;247 Suppl 2:II103-9. Review.

de Zwart IM, Haans JJ, Verbeek P, Eilers PH, de Roos A, Masclee AA. Gastric accommodation and motility are influenced by the barostat device: Assessment with magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007 Jan;292(1):G208-14. Epub 2006 Aug 3.

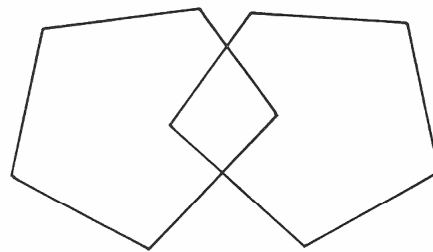
de Zwart IM, Mearadji B, Lamb HJ, Eilers PH, Masclee AA, de Roos A, Kunz P. Gastric motility: comparison of assessment with real-time MR imaging or barostat measurement initial experience. *Radiology.* 2002 Aug;224(2):592-7.

## 7. ANHANG

### 7.1. Fragebögen

Mini-Mental Status Test (MMST)		
Name _____	Datum _____	Score _____
<b>A. Orientierung</b>		
		Score
<i>Zeit</i> (z. B. Welchen Tag haben wir heute?)	1. Jahr	①
	2. Jahreszeit	①
	3. Datum	①
	4. Wochentag	①
	5. Monat	①
<i>Ort</i> (z. B. Wo sind wir?)	6. Land/Staat	①
	7. Bundesland	①
	8. Stadt/Ortschaft	①
	9. Klinik/Praxis/Altersheim	①
	10. Stockwerk	①
	Summe (max. 10):	<input type="text"/>
<b>B. Merkfähigkeit</b>		
<i>Der Untersucher nennt folgende drei Gegenstände und fordert den Patienten auf, die Begriffe zu wiederholen (1 Punkt für jede richtige Antwort)</i>	1. >Auto<	①
<i>Der Untersucher wiederholt die Wörter so lange, bis der Patient alle drei gelernt hat (höchstens 6 Wiederholungen).</i>	2. >Blume<	①
	3. >Kerze<	①
	Summe (max. 3):	<input type="text"/>
<b>C. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit</b>		
Von 100 an sind jeweils 7 abzuziehen. Falls ein Rechenfehler gemacht wird und die darauf folgenden Ergebnisse „verschoben“ sind, so wird nur ein Fehler gegeben.	1. >93<	①
ODER	2. >86<	①
Falls der Patient die Aufgabe nicht durchführen kann oder will, „RADIO“ rückwärts buchstabieren lassen: O-I-D-A-R	3. >79<	①
	4. >72<	①
	5. >65<	①
	1. O	①
	2. I	①
	3. D	①
	4. A	①
	5. R	①
	Summe (max. 5):	<input type="text"/>
<b>D. Erinnerungsfähigkeit</b>		
<i>Der Untersucher fragt nach den drei zuvor genannten Wörtern.</i>	1. >Auto<	①
	2. >Blume<	①
	3. >Kerze	①
	Summe (max. 3):	<input type="text"/>
<b>E. Sprache</b>		
<i>Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und fordert den Patienten auf, sie zu benennen.</i>	1. Armbanduhr	①
	2. Bleistift	①
<i>Der Untersucher fordert den Patienten auf, nachzusprechen</i>	3. "Sie leiht ihm kein Geld mehr"	①
<i>Der Untersucher läßt den Patienten folgendes Kommando befolgen.</i>	4. „Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand“	①
	5. „Falten Sie es in der Mitte“	①
	6. „Legen Sie es auf den Boden“	①
<i>Der Untersucher bittet den Patienten,</i>	7. die Anweisung auf der Rückseite zu befolgen	①
<i>Der Untersucher dreht das Blatt um und fordert den Patienten auf,</i>	8. einen vollständigen Satz zu schreiben (Rückseite).	①
<i>Der Untersucher läßt den Patienten die auf der Rückseite vorgegebene Figur malen (1 Punkt, wenn alle Seiten und Winkel stimmen und die sich überschneidenden Linien ein Viereck bilden).</i>	9. Nachzeichnen (Rückseite)	①
	Summe (max. 9):	<input type="text"/>
Gesamtsumme bitte oben eintragen		

Bitte schließen Sie die Augen!



---

---

Patienten-ID		
Arzt-ID		Unterschrift des Arztes
Zentrums-ID		Datum



UPDRS  
Seite 1 von 10

## UPDRS

### Stadium

War der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung im ON- oder OFF-Stadium?

ON OFF  
☐ ☐

## 1. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

### 1. Intellektuelle Einschränkung

- |   |  |   |
|---|--|---|
| 0 | Keine.   | 0 |
| 1 | Leicht. Vergesslichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten.   | 1 |
| 2 | Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme. Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe.  | 2 |
| 3 | Schwerer Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen.   | 3 |
| 4 | Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht mehr allein gelassen werden. | 4 |

### 2. Denkstörungen: (als Folge von Demenz oder Medikamentenintoxikationen)

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Keine.  | 0 |
| 1 | Lebhafte Träume.  | 1 |
| 2 | »Cutartige« Halluzinationen mit erhaltener Einsicht.  | 2 |
| 3 | Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken. | 3 |
| 4 | Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen.                                    | 4 |

### 3. Depression:

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Nicht vorhanden.  | 0 |
| 1 | Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend.                               | 1 |
| 2 | Anhaltende Depression (1 Woche oder länger).  | 2 |
| 3 | Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses). | 3 |
| 4 | Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten.                                       | 4 |

### 4. Motivation/Initiative

- |   |  |   |
|---|--|---|
| 0 | Normal.  | 0 |
| 1 | Weniger energisch als sonst; stärker passiv.                                     | 1 |
| 2 | Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten.       | 2 |
| 3 | Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten. | 3 |
| 4 | In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation.                                 | 4 |

Patienten-ID: \_\_\_\_\_

## II. Aktivitäten des täglichen Lebens

### 5. Sprache

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Normal.   | 0 |
| 1 | Leicht beeinträchtigt. Keine Verständigungsschwierigkeiten.         | 1 |
| 2 | Mäßig beeinträchtigt. Wird bisweilen gebeten, etwas zu wiederholen. | 2 |
| 3 | Stark beeinträchtigt. Wird häufig gebeten, etwas zu wiederholen.    | 3 |
| 4 | Meistens unverständlich.  | 4 |

### 6. Speichelsekretion

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Normal.   | 0 |
| 1 | Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelaustritt. | 1 |
| 2 | Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelaustritt.                  | 2 |
| 3 | Deutlich vermehrte Speichelsekretion mit leichtem Speichelaustritt.                       | 3 |
| 4 | Ausgeprägter Speichelaustritt, muß ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen.          | 4 |

### 7. Schlucken

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Normal.   | 0 |
| 1 | Seltenes Würgen/Verschlucken.                             | 1 |
| 2 | Gelegentliches Würgen/Verschlucken.                       | 2 |
| 3 | Weiche Nahrung erforderlich.                              | 3 |
| 4 | Ernährung über Magensonde oder Gastrostomie erforderlich. | 4 |

### 8. Handschrift

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Normal.   | 0 |
| 1 | Etwas langsam oder klein.                             | 1 |
| 2 | Mäßig langsam oder klein; sämtliche Wörter leserlich. | 2 |
| 3 | Stark beeinträchtigt; nicht alle Wörter leserlich.    | 3 |
| 4 | Die Mehrzahl der Wörter ist unleserlich.              | 4 |

### 9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen:

- |   |  |   |
|---|--|---|
| 0 | Normal.  | 0 |
| 1 | Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich.                                 | 1 |
| 2 | Kann die meisten Speisen schneiden, jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich. | 2 |
| 3 | Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen.                | 3 |
| 4 | Muß gefüttert werden.  | 4 |

Patienten-ID: \_\_\_\_\_

UPDRS  
Seite 3 von 10

## II. Aktivitäten des täglichen Lebens – Fortsetzung

### 10. Anziehen:

- |   |  |   |
|---|--|---|
| 0 | Normal.  | 0 |
| 1 | Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.                        | 1 |
| 2 | Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel.       | 2 |
| 3 | Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber manches allein schaffen. | 3 |
| 4 | Hilflos.   | 4 |

### 11. Hygiene:

- |   |  |   |
|---|--|---|
| 0 | Normal.  | 0 |
| 1 | Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.  | 1 |
| 2 | Braucht beim Duschen und Baden Hilfe; oder bei Körperpflege sehr langsam.            | 2 |
| 3 | Braucht beim Waschen, Zähneputzen, Haarekämmen und beim Gang auf die Toilette Hilfe. | 3 |
| 4 | Dauer-Blasen-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel.                           | 4 |

### 12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen:

- |   |  |   |
|---|--|---|
| 0 | Normal.  | 0 |
| 1 | Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe.   | 1 |
| 2 | Kann sich allein, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen. | 2 |
| 3 | Beginnt, kann sich aber nicht allein im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen.             | 3 |
| 4 | Hilflos.   | 4 |

### 13. Fallen (unabhängig von Starre):

- |   |  |   |
|---|--|---|
| 0 | Kein Fallen.                                       | 0 |
| 1 | Seltenes Fallen.                                   | 1 |
| 2 | Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag. | 2 |
| 3 | Fällt durchschnittlich einmal pro Tag.             | 3 |
| 4 | Fällt häufiger als einmal pro Tag.                 | 4 |

### 14. Erstarren beim Gehen:

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Kein Erstarren.   | 0 |
| 1 | Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start.   | 1 |
| 2 | Gelegentliches Erstarren beim Gehen.                          | 2 |
| 3 | Regelmäßiges Erstarren. Gelegentliches Fallen nach Erstarren. | 3 |
| 4 | Häufiges Fallen nach Erstarren.                               | 4 |



Patienten-ID: \_\_\_\_\_

UPDRS  
Seite 4 von 10

## II. Aktivitäten des täglichen Lebens – Fortsetzung

### 15. Laufen:

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Normal.   | 0 |
| 1 | Leichte Schwierigkeiten. Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme, eventuell Neigung, das Bein nachzuziehen. | 1 |
| 2 | Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe.   | 2 |
| 3 | Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe.   | 3 |
| 4 | Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen.   | 4 |

### 16. Tremor:

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Kein Tremor.  | 0 |
| 1 | Leicht und selten auftretend.                       | 1 |
| 2 | Mäßig; für den Patienten lästig.                    | 2 |
| 3 | Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich.      | 3 |
| 4 | Ausgeprägt; bei den meisten Aktivitäten hinderlich. | 4 |

### 17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus:

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Keine Beschwerden.  | 0 |
| 1 | Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.  | 1 |
| 2 | Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend. | 2 |
| 3 | Häufig schmerzhaft empfundene Empfindungen.                       | 3 |
| 4 | Unerträgliche Schmerzen.  | 4 |

## III. Motorische Untersuchung

### 18. Sprache:

- |   |  |   |
|---|--|---|
| 0 | Normal.  | 0 |
| 1 | Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.  | 1 |
| 2 | Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert. | 2 |
| 3 | Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.         | 3 |
| 4 | Unverständlich.  | 4 |

### 19. Gesichtsausdruck:

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Normal.   | 0 |
| 1 | Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales »Poker Gesicht« sein.   | 1 |
| 2 | Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdrucks.   | 2 |
| 3 | Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.   | 3 |
| 4 | Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander. | 4 |

Patienten-ID: \_\_\_\_\_

UPDRS  
Seite 5 von 10

### III. Motorische Untersuchung – Fortsetzung

#### 20. Ruhetremor:

*G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß*

	G	RH	LH	RF	LF
0 Keine.	0	0	0	0	0
1 Leicht und selten vorhanden.	1	1	1	1	1
2 Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend	2	2	2	2	2
3 Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.	3	3	3	3	3
4 Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.	4	4	4	4	4

#### 21. Aktions- oder Haltetremor der Hände:

*R = rechts, L = links*

	R	L
0 Fehlt.	0	0
1 Leicht; bei Bewegung vorhanden.	1	1
2 Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.	2	2
3 Mäßige Amplitude sowohl bei Haltung als auch bei Bewegung.	3	3
4 Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.	4	4

#### 22. Rigidität:

*Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten.*

*Zahnradphänomen kann ignoriert werden.*

*N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität*

	N	ROE	LOE	RUE	LUE
0 Fehlt.	0	0	0	0	0
1 Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.	1	1	1	1	1
2 Leicht bis mäßig.	2	2	2	2	2
3 Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.	3	3	3	3	3
4 Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.	4	4	4	4	4

#### 23. Fingerklopfen

*Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger.*

*R = rechts, L = links*

	R	L
0 Normal.	0	0
1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.	1	1
2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.	2	2
3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.	3	3
4 Kann die Aufgabe kaum ausführen.	4	4

Patienten-ID \_\_\_\_\_

UPDRS  
Seite 6 von 10

### III. Motorische Untersuchung – Fortsetzung

#### 24. Handbewegungen:

Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert. R = rechts, L = links

	R	L
0 Normal.	0	0
1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.	1	1
2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.	2	2
3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.	3	3
4 Kann die Aufgabe kaum ausführen.	4	4

#### 25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände:

Pronations-Supinations-Bewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig.

	R	L
0 Normal.	0	0
1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.	1	1
2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.	2	2
3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.	3	3
4 Kann die Aufgabe kaum ausführen.	4	4

#### 26. Agilität der Beine:

Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.

	R	L
0 Normal.	0	0
1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.	1	1
2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.	2	2
3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.	3	3
4 Kann die Aufgabe kaum ausführen.	4	4

#### 27. Aufstehen vom Stuhl:

Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen.

0 Normal.	0
1 Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.	1
2 Stößt sich an den Armlehnen hoch.	2
3 Neigt zum Zurückfallen und muß es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.	3
4 Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.	4

Patienten-ID \_\_\_\_\_

UPDRS  
Seite 7 von 10

### III. Motorische Untersuchung – Fortsetzung

#### 28. Haltung:

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Normal aufrecht.  | 0 |
| 1 | Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein. | 1 |
| 2 | Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.           | 2 |
| 3 | Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.                  | 3 |
| 4 | Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.  | 4 |

#### 29. Gang:

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Normal.   | 0 |
| 1 | Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.                       | 1 |
| 2 | Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion. | 2 |
| 3 | Starke Gestörung, benötigt Hilfe.   | 3 |
| 4 | Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.   | 4 |

#### 30. Haltungsstabilität:

*Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten, der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet.*

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Normal.   | 0 |
| 1 | Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.  | 1 |
| 2 | Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde. | 2 |
| 3 | Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.                            | 3 |
| 4 | Kann nicht ohne Unterstützung stehen.   | 4 |

#### 31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers:

*Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsarmut.*

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 0 | Keine.  | 0 |
| 1 | Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude. | 1 |
| 2 | Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.                         | 2 |
| 3 | Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.  | 3 |
| 4 | Ausgeprägte Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.   | 4 |



Patienten-ID \_\_\_\_\_

UPDRS  
Seite 8 von 10

#### IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

##### A. Dyskinesien

###### 32. Dauer: Zu welcher Tageszeit traten die Dyskinesien auf?

- |   |                      |   |
|---|----------------------|---|
| 0 | Keine.               | 0 |
| 1 | 1 - 25% des Tages.   | 1 |
| 2 | 26 - 50% des Tages.  | 2 |
| 3 | 51 - 75% des Tages.  | 3 |
| 4 | 76 - 100% des Tages. | 4 |

###### 33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien?

*Anamnestische Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden.*

- |   |                           |   |
|---|---------------------------|---|
| 0 | Keine Behinderung.        | 0 |
| 1 | Leichte Behinderung.      | 1 |
| 2 | Mäßige Behinderung.       | 2 |
| 3 | Starke Behinderung.       | 3 |
| 4 | Vollständige Behinderung. | 4 |

###### 34. Schmerzhafte Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?

- |   |                                  |   |
|---|----------------------------------|---|
| 0 | Keine schmerzhaften Dyskinesien. | 0 |
| 1 | Leicht.                          | 1 |
| 2 | Mäßig.                           | 2 |
| 3 | Stark.                           | 3 |
| 4 | Ausgeprägt.                      | 4 |

###### 35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen: (Anamnestische Angaben)

- |   |       |   |
|---|-------|---|
| 0 | Nein. | 0 |
| 1 | Ja.   | 1 |

##### B. Klinische Fluktuationen

###### 36. Gibt es nach einer Medikamenteneinnahme zeitlich vorhersagbare »OFF«-Perioden?

- |   |       |   |
|---|-------|---|
| 0 | Nein. | 0 |
| 1 | Ja.   | 1 |

###### 37. Gibt es zeitlich nicht vorhersagbare »OFF«-Perioden?

- |   |       |   |
|---|-------|---|
| 0 | Nein. | 0 |
| 1 | Ja.   | 1 |

Patienten-ID


 UPDRS  
 Seite 9 von 10

#### IV. Komplikationen der Behandlung – Fortsetzung

38. Treten »OFF«-Perioden plötzlich auf, z.B. innerhalb von wenigen Sekunden?

- 0 Nein. ☐ 0  
 1 Ja. ☐ 1

39. Für welche Dauer befindet sich der Patient tagsüber durchschnittlich im »OFF«-Stadium?

- 0 Überhaupt nicht. ☐ 0  
 1 1 - 25% des Tages. ☐ 1  
 2 26 - 50% des Tages. ☐ 2  
 3 51 - 75% des Tages. ☐ 3  
 4 76 - 100% des Tages. ☐ 4

#### C. Anderweitige Komplikationen

40. Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?

- 0 Nein. ☐ 0  
 1 Ja. ☐ 1

41. Leidet der Patient an Schlafstörungen, z.B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?

- 0 Nein. ☐ 0  
 1 Ja. ☐ 1

42. Hat der Patient orthostatische Symptome?

- 0 Nein. ☐ 0  
 1 Ja. ☐ 1

Blutdruck – RR  /  mm Hg

Pulsfrequenz  /min

Körpergewicht  kg

Patienten-ID

UPDRS  
Seite 10 von 10

## VI. Modifizierte Schwab- und England-Skala

ON OFF

## Aktivitäten des täglichen Lebens

- |      |   |                                  |                       |
|------|---|----------------------------------|-----------------------|
| 100% | Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen.                          | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 90%  | Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen mit geringer Verlangsamung, Schwierigkeiten und Behinderung ausführen. Kann doppelt so lange dazu brauchen. Schwierigkeiten werden bewußt.  | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> |
| 80%  | Bei den meisten Verrichtungen völlig unabhängig. Braucht dafür doppelt so viel Zeit. Ist sich der Schwierigkeiten und Verlangsamung bewußt.   | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> |
| 70%  | Nicht völlig unabhängig. Bei manchen Verrichtungen größere Schwierigkeiten. Braucht für einige drei- bis viermal so lange. Muß einen großen Teil des Tages auf die Verrichtungen verwenden. | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> |
| 60%  | Leichte Abhängigkeit. Kann die meisten Verrichtungen ausführen, jedoch äußerst langsam und unter viel Anstrengung; manche unmöglich; Fehler.  | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> |
| 50%  | Stärker abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsamer usw. Schwierigkeiten bei allem.   | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> |
| 40%  | Sehr abhängig. Kann bei sämtlichen Verrichtungen mithelfen, nur einige allein sehr langsam.   | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> |
| 30%  | Kann bei Anstrengungen hier und da einige Verrichtungen allein ausführen oder beginnen. Benötigt viel Hilfe.  | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> |
| 20%  | Kann nichts allein tun. Kann bei manchen Verrichtungen etwas mithelfen. Stark behindert.  | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> |
| 10%  | Völlig abhängig, hilflos. Völlig behindert.   | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> |
| 0%   | Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- und Stuhleentleerung sind ausgefallen. Bettlägerig.  | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> |

### Hoehn and Yahr Staging of Parkinson's Disease

1. Stage One
  1. Signs and symptoms on one side only
  2. Symptoms mild
  3. Symptoms inconvenient but not disabling
  4. Usually presents with tremor of one limb
  5. Friends have noticed changes in posture, locomotion and facial expression
2. Stage Two
  1. Symptoms are bilateral
  2. Minimal disability
  3. Posture and gait affected
3. Stage Three
  1. Significant slowing of body movements
  2. Early impairment of equilibrium on walking or standing
  3. Generalized dysfunction that is moderately severe
4. Stage Four
  1. Severe symptoms
  2. Can still walk to a limited extent
  3. Rigidity and bradykinesia
  4. No longer able to live alone
  5. Tremor may be less than earlier stages
5. Stage Five
  1. Cachectic stage
  2. Invalidism complete
  3. Cannot stand or walk
  4. Requires constant nursing care

This rating system has been largely supplanted by the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, which is much more complicated.



# Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment



Name und Vorname

Alter

Datum

## PANDA®

### 1. Paarassoziationslernen

#### Vorlesen

Blatt – Frosch  
Banane – Anzug  
Sturm – Ball  
Feder – Schal

#### Abruf 1

Banane – (Anzug) ☐  
Blatt – (Frosch) ☐  
Feder – (Schal) ☐  
Sturm – (Ball) ☐

Punkte

#### Abruf 2

Feder – (Schal) ☐  
Banane – (Anzug) ☐  
Sturm – (Ball) ☐  
Blatt – (Frosch) ☐

Punkte

#### Abruf 3

Sturm – (Ball) ☐  
Feder – (Schal) ☐  
Banane – (Anzug) ☐  
Blatt – (Frosch) ☐

Punkte

Gesamtpunkte

### 2. Wortflüssigkeit (z.B.: Gemüse und Kleidungsstücke: Kartoffeln – Hose – Lauch – Hemd etc.)

Alternierend: Tiere und Möbelstücke

korrekte Wörter

Wechselfehler

### 3. Räumliches Vorstellungsvermögen

siehe Rückseite (bitte Blatt mittig falten und Aufgabenteil dem Patienten vorlegen)

korrekte Reihen

### 4. Arbeitsgedächtnis (z.B.: 5 – 2, 6 – 1 – 9)

6 – 3 ☐ 9 – 4 – 6 ☐ 7 – 2 – 8 – 6 ☐ 4 – 1 – 8 – 5 – 2 ☐ 9 – 2 – 6 – 4 – 7 – 1 ☐  
3 – 6 4 – 6 – 9 2 – 6 – 7 – 8 1 – 2 – 4 – 5 – 8 1 – 2 – 4 – 6 – 7 – 9  
8 – 4 ☐ 1 – 7 – 3 ☐ 3 – 1 – 9 – 4 ☐ 7 – 9 – 6 – 3 – 5 ☐ 7 – 3 – 8 – 5 – 4 – 2 ☐  
4 – 8 1 – 3 – 7 1 – 3 – 4 – 9 3 – 5 – 6 – 7 – 9 2 – 3 – 4 – 5 – 7 – 8

längste Reihe

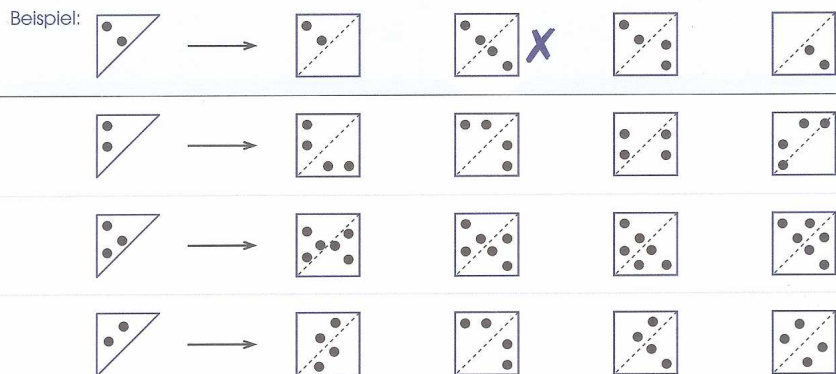
### 5. Verzögerte Abfrage

#### Abruf

Banane – (Anzug) ☐ Blatt – (Frosch) ☐ Sturm – (Ball) ☐ Feder – (Schal) ☐

Punkte

### zu 3. Räumliches Vorstellungsvermögen



Stimmungsfragen	A: trifft vollständig zu	B: trifft weitgehend zu	C: trifft weniger zu	D: trifft gar nicht zu
1. Ich bin in letzter Zeit in gedrückter Stimmung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich muss mich zu allem zwingen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Mich interessieren Dinge, die mir früher Freude bereiteten, nicht mehr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Auswertung

A) Kognition	Paar-assoziations-lernen	Wort-flüssigkeit	Räumliches Vorstellungsvermögen	Arbeits-gedächtnis	Verzögerte Abfrage
<b>Aufgaben</b>					
<b>Rohwert</b>	<input type="text"/> (max. 12)	<input type="text"/> (kein max.)	<input type="text"/> (max. 3)	<input type="text"/> (max. 6)	<input type="text"/> (max. 4)
<b>Punkte laut Umrechnungstabelle</b>	<input type="text"/> (max. 5)	<input type="text"/> (max. 7)	<input type="text"/> (max. 5)	<input type="text"/> (max. 6)	<input type="text"/> (max. 7)
<b>Zwischensumme</b>					<input type="text"/> (max. 30)
Anzahl der Wechselfehler bei der Wortflüssigkeits-Aufgabe (bei 1 Fehler kein Punktabzug): Punktabzug für Regelverstöße: 2 bis 3 Fehler: minus 1 Pkt. / ab 4 Fehler: minus 2 Pkte.      minus <input type="text"/> Punkte					
<b>Gesamtwert PANDA®- Kognition</b>					<input type="text"/> (max. 30)

#### PANDA® - Kognition: Interpretationshinweise

Punktzahl	bis 14 Punkte	15-17 Punkte	ab 18 Punkte
<b>Interpretation</b>	demenzielle Symptomatik wahrscheinlich	allenfalls leichte kognitive Dysfunktion	Leistungen im Normbereich

#### B) Stimmungsfragen

Multiplizieren Sie die einzelnen Werte mit folgendem Faktor: A x 3, B x 2, C x 1, D x 0	<input type="text"/> (max. 3)	<input type="text"/> (max. 3)	<input type="text"/> (max. 3)
Gesamtwert PANDA®- Stimmung			<input type="text"/> (max. 9)
PANDA® - Stimmung: Interpretationshinweis: über 4 Punkte: depressive Stimmungslage wahrscheinlich			

## 7.2. Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	NMS mit korrelierenden anatomischen Strukturen und Braak-Kriterien	16
Tabelle 2:	Neurotransmitter des ENS und ihre Funktionen	26
Tabelle 3:	Demographische und klinische Daten	57
Tabelle 4:	MRT-Parameter	58
Tabelle 5:	Mann-Whitney U-Test	58
Tabelle 6+7:	Korrelationen nach Pearson	64
Abbildung 0:	James Parkinson	5
Abbildung 1:	Lewy Body	10
Abbildung 2:	Aszendierender degenerativer Prozess beim IPS	11
Abbildung 3:	Vagale Verbindung zwischen ENS und ZNS	33
Abbildung 4:	MRT-Gerät	50
Abbildung 5:	Atemtriggerung	52
Abbildung 6:	Verlauf einer peristaltischen Welle	53
Abbildung 7:	Ermittlung der Parameter d und v	55
Grafik 1:	Box-whiskers-plot des GMI	59
Grafik 2:	Box-whiskers-plot der Amplitude	60
Grafik 3:	Streudiagramm des GMI	61
Grafik 4:	Streudiagramm der Amplitude	62

### 7.3. Abkürzungsverzeichnis

AcH	Acetylcholin
ATP	Adenosintriphosphat
cpm	cycles per minute
$^{13}\text{C}/^{13}\text{CO}_2$	Kohlenstoff/Kohlenstoffdioxid
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
(c)CT	(craniale) Computertomographie
3D/2D	dreidimensional/zweidimensional
d	Amplitude
D, DA	Dopamin
EDS	excessive daytime sleepiness
EKG	Elektrocardiogramm
ENS	enterisches Nervensystem
et al.	et alii bzw. aliae (und andere)
FA	Flipwinkel
FoV	Field of view
GABA	Gammaaminobuttersäure
GE	Gradientenecho
GMI	gastric motility index
HWZ	Halbwertszeit
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
H&Y	Hoehn&Yahr
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom
KP	Kontrollperson
LB	Lewy Body
L-Dopa	Levodopa
LN	Lewy Neuritis
mm	Millimeter
MAO	Monoaminoxidase
MMST	Mini-Mental-Status-Test
(c)MRT	(craniale) Magnetresonanztomographie
msec	Millisekunden
n	Anzahl
NA	Noradrenalin
NMDA	N-methyl-D-aspartat
NMS	nicht-motorisches Symptom

NO	Stickstoffmonoxid
OAT	Octanoat-Atemtest
p	p-Wert
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PET	Positronenemissionstomographie
r	Korrelationskoeffizient
RBD	REM behavior disorder
REM	rapid eye movement
s	Sekunde
SD	Schichtdicke
SNpc	Substantia Nigra pars compacta
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
<sup>99m</sup> Tc	Technetium
TE	Echozeit
TH	Tyrosin-Hydroxylase
TR	Repetitionszeit
UPDRS	Unified Parkinson´s disease rating scale
v	Geschwindigkeit
vs	versus
VIP	vasoaktives intestinales Polypeptid
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

#### 7.4. Publikationen, die aus dieser Arbeit hervorgingen:

Unger M.M., Hattemer, K., Möller J.C., **Schmittinger K.**, Mankel K., Eggert K., Strauch K., Tebbe J.J., Keil B., Oertel W.H., Heverhagen J.T., Knake S.: Real-time visualization of altered gastric motility by magnetic resonance imaging in patients with Parkinson's disease. Movement Disorders 2010 Apr 15;25(5):623-8.

**Schmittinger K.**, Unger M.M., Möller, J.C., Eggert K., Heverhagen J.T., Keil B., Strauch K., Oertel W.H., Hattemer K., Knake S.: MR-tomographische Darstellung der verzögerten Magenmotilität bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom. 82. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), 23.-26. September 2009, Nürnberg.

#### 7.5. Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen/Herren:

Aumüller, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Behr, Berger, Bien, Cetin, Czubayko, Dabrock, Daut, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Geks, Görg, Gress, Grundmann, Grzeschik, Hamer, Hasilik, Höffken, Hoyer, Herrmann-Lingen, Hertl, Hofmann, Jungclas, Klose, Knake, Knipper, Koolmann, Krieg, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Martin, Möller, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Pagenstecher, Plant, Renz, Richter, Röhm, Rosenow, Rothmund, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Seitz, Sekundo, Steiniger, Stiller, Vogelmeier, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wulf, Zovko

## 7.6. Danksagung

Die Arbeit wurde unter Anleitung von PD Dr. Susanne Knake angefertigt.

Ich danke Frau Knake für die kompetente und engagierte Betreuung und für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Ein besonderer Dank gilt weiterhin Dr. Marcus Unger für die gute Zusammenarbeit während des praktischen Teils der Studie und für seine zahlreichen Ratschläge während der gesamten Zeit. Seine Zuverlässigkeit, Zuversicht, Geduld und freundschaftliche Unterstützung waren mir stets eine große Hilfe. Auch ihm danke ich für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Mein Dank gilt zudem Prof. Dr. W.H. Oertel, der mir das Thema dieser Arbeit überlies und für die Rahmenbedingungen verantwortlich ist, unter denen ich die Arbeit erstellen konnte.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. J. Heverhagen aus der Klinik für Strahlendiagnostik für die Konzeption und Durchführung der MRT-Aufnahmen sowie für die freundliche fachliche Betreuung in MRT-Fragen.

Ein Dank geht auch an die anderen Mitarbeiter dieser Abteilung für die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit, besonders an Frau Ulrike Schwarz und Herrn Boris Keil.

Ich danke dem Team des Kompetenznetz Parkinson der Klinik für Neurologie für die hilfreiche Zusammenarbeit und Unterstützung, insbesondere Frau Maike Wachs und Herrn Hans Rock.

Nicht zuletzt möchte ich allen teilnehmenden Patienten und Kontrollpersonen danken, die mit ihrer Zuverlässigkeit und ihrem Engagement diese Studie unterstützt haben.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Freunden für die Geduld und Zuversicht, mit der sie mich all die Zeit begleitet haben.

## 7.7. Curriculum vitae

### Persönliche Daten

Name, Vornamen: Schmittinger, Katrin Jorunn Elisabeth  
Geburtsdatum,-ort: 31.08.1983, Lübeck  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Schulbildung

08/1990-07/1994 Dom-Grundschule Lübeck  
08/1994-07/2000 Thomas-Mann-Gymnasium Lübeck  
08/2000-06/2003 Johanneum zu Lübeck (Gymnasium)  
06/2003 Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulbildung

10/2003-06/2010 Studium der Humanmedizin Philipps-Universität Marburg  
09/2005 Erstes Staatsexamen (2,0)  
05/2010 Zweites Staatsexamen (1,5)

### Medizinische Praktika

07/2003-05/2005 Krankenpflegepraktika in Leirvik (Norwegen) und Lübeck  
03/2006-05/2008 Famulaturen  
Allgemeinchirurgie, Marienkrankenhaus Lübeck  
Neurologie, Universitätsklinikum Marburg  
Gynäkologie, Universitätsklinikum Lomé, Togo  
Pädiatrie, Kinderarztpraxis, Marburg

### Praktisches Jahr

08/08-10/08 Chirurgie, Health Science Centre, St.John´s, Neufundland  
10/08-12/08 Chirurgie, Universitätsklinikum Marburg  
12/08-03/09 Pädiatrie, Universitätsklinikum Marburg  
03/09-07/09 Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Frankenberg



## 7.8. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "MR-tomographische Echtzeit-Darstellung der reduzierten Magenmotilität bei Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen" in der Klinik für Neurologie unter Leitung von Herrn Prof. Dr. W.H. Oertel mit Unterstützung von Frau PD Dr. S. Knake und Herrn Dr. M. Unger ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt. Auszüge der vorliegenden Arbeit wurden in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift „Movement disorders“ veröffentlicht.

Unger M.M., Hattemer, K., Möller J.C., Schmittinger K., Mankel K., Eggert K., Strauch K., Tebbe J.J., Keil B., Oertel W.H., Heverhagen J.T., Knake S.: Real-time visualization of altered gastric motility by magnetic resonance imaging in patients with Parkinson's disease. Movement Disorders 2010 Apr 15;25(5):623-8.

Marburg, den 27. Juli 2010,

Katrin Schmittinger